

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
3. November 2005 (03.11.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 2005/103032 A2**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: **C07D 401/12**,  
A61P 3/04, C07D 213/30, 405/12, 409/14, 213/61, A61K  
31/4439

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2005/003686

(22) Internationales Anmeldedatum:  
8. April 2005 (08.04.2005)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
10 2004 017 930.1 14. April 2004 (14.04.2004) DE

(71) Anmelder (nur für AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BE, BF, BG, BJ, BR, BW, BY, BZ, CA, CF, CG, CH, CI, CM, CN, CO, CR, CU, CY, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, FR, GA, GB, GD, GE, GH, GM, GN, GQ, GR, GW, HR, HU, ID, IE, IL, IN, IS, IT, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MC, MD, MG, MK, ML, MN, MR, MW, MX, MZ, NA, NE, NI, NL, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SI, SK): **BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH** [DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim (DE).

(71) Anmelder (nur für DE): **BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG** [DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **STENKAMP, Dirk**

[DE/DE]; Bonifaz-Locher-Weg 8, 88400 Biberach (DE). **MUELLER, Stephan, Georg** [DE/DE]; Maelzerstrasse 13, 88447 Warthausen (DE). **LUSTENBERGER, Philipp** [CH/DE]; Maelzerstrasse 8, 88447 Warthausen (DE). **LEHMANN-LINTZ, Thorsten** [DE/DE]; Ameisenberg 1, 88416 Ochsenhausen (DE). **ROTH, Gerald, Jürgen** [DE/DE]; Akazienweg 47, 88400 Biberach (DE). **SCHINDLER, Marcus** [DE/DE]; Bonifaz-Locher-Weg 6, 88400 Biberach (DE). **THOMAS, Leo** [DE/DE]; Georg-Schinbain-Str. 221, 88400 Biberach (DE). **LOTZ, Ralf, R., H.** [DE/DE]; Schluesslerstr. 28, 88433 Schemmerhofen (DE). **RUDOLF, Klaus** [DE/DE]; Oeschweg 11, 88447 Warthausen (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: **BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH**; Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim (DE).

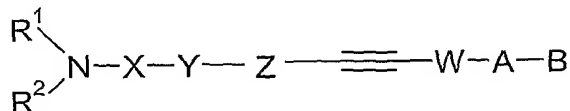
(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: NOVEL ALKYNE COMPOUNDS HAVING AN MCH-ANTAGONISTIC EFFECT, AND MEDICAMENTS CONTAINING SAID COMPOUNDS

(54) Bezeichnung: NEUE ALKIN-VERBINDUNGEN MIT MCH-ANTAGONISTISCHER WIRKUNG UND DIESE VERBINDUNGEN ENTHALTENDE ARZNEIMITTEL



alkyne. The disclosed medicaments are suitable for the treatment of metabolic disorders and/or eating disorders, particularly adipositas and diabetes, as a result of the MCH receptor antagonistic activity thereof.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft Alkin-Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in der die Gruppen und Reste A, B, W, X, Y, Z, R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen aufweisen. Ferner betrifft die Erfindung Arzneimittel enthaltend mindestens ein erfindungsgemäßes Alkin. Auf Grund der MCH-Rezeptor antagonistischen Aktivität eignen sich die erfindungsgemäßen Arzneimittel zur Behandlung von metabolischen Störungen und/oder Essstörungen, insbesondere von Adipositas und Diabetes.

WO 2005/103032 A2



PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**Veröffentlicht:**

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

*Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.*

**Neue Alkin-Verbindungen mit MCH-antagonistischer Wirkung und  
diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel**

---

5 Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind neue Alkin-Verbindungen, deren physiologisch  
verträglichen Salze und deren Verwendung als MCH-Antagonisten sowie deren Verwendung  
zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von  
Erscheinungen und/oder Krankheiten, die durch MCH verursacht werden oder mit MCH in  
10 einem anderen kausalen Zusammenhang stehen, geeignet ist. Ein weiterer Gegenstand  
dieser Erfindung betrifft die Verwendung einer erfindungsgemäßen Verbindung zur  
Beeinflussung des Essverhaltens sowie zur Reduzierung des Körpergewichts und/ oder zum  
Verhindern einer Zunahme des Körpergewichts eines Säugetiers. Ferner sind  
Zusammensetzungen und Arzneimittel, jeweils enthaltend eine erfindungsgemäße  
Verbindung, sowie Verfahren zu deren Herstellung Gegenstand dieser Erfindung. Weitere  
15 Gegenstände dieser Erfindung betreffen Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen  
Verbindungen.

#### **Hintergrund der Erfindung**

Die Aufnahme von Nahrung und deren Umsetzung im Körper spielt für alle Lebewesen eine  
20 existentielle Rolle im Leben. Daher führen Abweichungen bei der Aufnahme und Umsetzung  
der Nahrung in der Regel zu Störungen und auch Krankheiten. Die Veränderung der  
menschlichen Lebens- und Ernährungsgewohnheiten, insbesondere in Industrieländern, hat  
in den letzten Jahrzehnten die Entstehung krankhaften Übergewichtes („Fettsucht“,  
Adipositas oder auch Obesitas genannt) begünstigt. Adipositas führt bei den Betroffenen  
25 unmittelbar zu einer Einschränkung der Mobilität und einer Verminderung der Lebensqualität.  
Erschwerend kommt hinzu, dass Adipositas oft weitere Krankheiten zur Folge hat, wie  
beispielsweise Diabetes, Dyslipidaemie, Bluthochdruck, Arteriosklerose und koronare  
Herzerkrankungen. Darüber hinaus führt alleine das hohe Körpergewicht zu einer verstärkten  
Belastung des Stütz- und Bewegungsapparates, was zu chronischen Beschwerden und  
30 Krankheiten, wie Arthritis oder Osteoarthritis, führen kann. Somit stellt Adipositas ein  
schwerwiegendes gesundheitliches Problem für die Gesellschaft dar.

Der Begriff Adipositas bezeichnet einen Überschuss an Fettgewebe im Körper. In diesem  
Zusammenhang ist Adipositas grundsätzlich als jeglicher erhöhter Grad an Körperfettgehalt  
35 zu sehen, der zu einem gesundheitlichen Risiko führt. Es existiert keine scharfe Abtrennung  
zwischen Normalgewichtigen und an Adipositas leidenden Individuen, jedoch steigt das mit

Adipositas einhergehende gesundheitliche Risiko wahrscheinlich kontinuierlich mit zunehmender Fettleibigkeit an. Aus Gründen der Vereinfachung werden im Zusammenhang mit der vorliegenden Erfindung vorzugsweise die Individuen mit einem Körpergewichtsindex (BMI = body mass index), der als das in Kilogramm gemessene Körpergewicht geteilt durch die Körpergröße (in Metern) im Quadrat definiert ist, oberhalb des Wertes 25, insbesondere oberhalb 30, als an Adipositas leidend betrachtet.

Abgesehen von körperlicher Aktivität und Ernährungsumstellung existiert derzeit keine überzeugende Behandlungsmöglichkeit zur effektiven Reduzierung des Körpergewichts. Da Adipositas jedoch einen hohen Risikofaktor bei der Entstehung ernsthafter und sogar lebensbedrohlicher Erkrankungen darstellt, ist es umso wichtiger, pharmazeutische Wirkstoffe zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Adipositas bereit zu stellen. Ein in neuester Zeit vorgeschlagener Ansatz ist der therapeutische Einsatz von MCH-Antagonisten (u.a. WO 01/21577, WO 01/82925).

Melanin-konzentrierendes Hormon (melanin-concentrating hormone, MCH) ist ein zyklisches Neuropeptid bestehend aus 19 Aminosäuren. Es wird in Säugetieren vorwiegend im Hypothalamus synthetisiert und erreicht von dort weitere Gehirnregionen über die Projektionen hypothalamischer Neurone. Seine biologische Aktivität wird im Menschen über zwei unterschiedliche G-Protein-gekoppelte Rezeptoren (GPCRs) aus der Familie Rhodopsin-verwandter GPCRs vermittelt, die MCH-Rezeptoren 1 und 2 (MCH-1R, MCH-2R).

Untersuchungen der Funktion von MCH in Tiermodellen ergeben gute Anhaltspunkte für eine Rolle des Peptides bei der Regulation der Energiebilanz, d.h. Veränderung metabolischer Aktivität und Futteraufnahme [1, 2]. Beispielsweise wird nach intraventrikulärer Applikation von MCH bei Ratten die Futteraufnahme im Vergleich zu Kontrolltieren gesteigert. Daneben reagieren transgene Ratten, die mehr MCH produzieren als Kontrolltiere, nach Gabe einer fettreichen Diät mit einer deutlicheren Gewichtssteigerung als Tiere mit nicht experimentell verändertem MCH-Spiegel. Auch konnte festgestellt werden, dass eine positive Korrelation zwischen Phasen gesteigerten Verlangens nach Futter und der Menge an MCH mRNA im Hypothalamus von Ratten besteht. Von besonderer Aussagekraft bezüglich der Funktion von MCH sind aber Experimente mit MCH „knock out“ Mäusen. Ein Verlust des Neuropeptides führt zu mageren Tieren mit verminderter Fettmasse, die deutlich weniger Nahrung zu sich nehmen als Kontrolltiere.



Die anorektischen Effekte von MCH werden in Nagetieren vermutlich über den  $G_{\alpha s}$ -gekoppelten MCH-1R vermittelt [3-6], da im Gegensatz zum Primaten, Frettchen und Hund, bei Nagern bisher kein zweiter MCH Rezeptor nachgewiesen werden konnte. Verlust des MCH-1R führt bei „knock out“ Mäusen zu einer geringeren Fettmasse, einem erhöhten

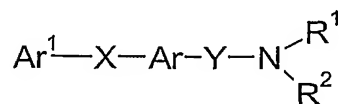
5 Energieumsatz und bei fettreicher Diät keine Gewichtssteigerung im Vergleich zu Kontrolltieren. Ein weiterer Hinweis für die Bedeutung des MCH- Systems bei der Regulation der Energiebilanz stammt aus Experimenten mit einem Rezeptor-Antagonisten (SNAP-7941) [3]. In Langzeit-Versuchen verlieren die mit diesem Antagonisten behandelten Tiere deutlich an Gewicht.

10 Neben seiner anorektischen Wirkung werden mit dem MCH-1R-Antagonisten SNAP-7941 noch weitere anxiolytische und antidepressive Effekte in Verhaltensexperimenten mit Ratten erzielt [3]. Damit liegen deutliche Hinweise vor, dass das MCH-MCH-1R-System nicht nur an der Regulation der Energiebilanz sondern auch der Affektivität beteiligt ist.

15 Literatur:

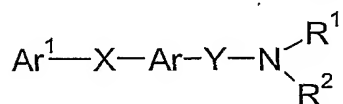
1. Qu, D., et al., *A role for melanin-concentrating hormone in the central regulation of feeding behaviour*. Nature, 1996. **380**(6571): p. 243-7.
2. Shimada, M., et al., *Mice lacking melanin-concentrating hormone are hypophagic and lean*. Nature, 1998. **396**(6712): p. 670-4.
3. Borowsky, B., et al., *Antidepressant, anxiolytic and anorectic effects of a melanin-concentrating hormone-1 receptor antagonist*. Nat Med, 2002. **8**(8): p. 825-30.
4. Chen, Y., et al., *Targeted disruption of the melanin-concentrating hormone receptor-1 results in hyperphagia and resistance to diet-induced obesity*. Endocrinology, 2002. **143**(7): p. 2469-77.
5. Marsh, D.J., et al., *Melanin-concentrating hormone 1 receptor-deficient mice are lean, hyperactive, and hyperphagic and have altered metabolism*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2002. **99**(5): p. 3240-5.
6. Takekawa, S., et al., *T-226296: a novel, orally active and selective melanin-concentrating hormone receptor antagonist*. Eur J Pharmacol, 2002. **438**(3): p. 129-35.

In der Patentliteratur werden bestimmte Amin-Verbindungen als MCH Antagonisten vorgeschlagen. So werden in der WO 01/21577 (Takeda) Verbindungen der Formel



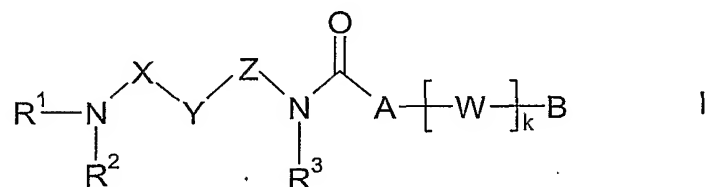
in der Ar<sup>1</sup> eine cyclische Gruppe, X einen Spacer, Y eine Bindung oder einen Spacer, Ar einen aromatischen Ring, der mit einem nicht-aromatischen Ring kondensiert sein kann, R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> unabhängig voneinander H oder eine Kohlenwasserstoff-Gruppe bedeuten, wobei R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen mit dem angrenzenden N-Atom einen N-haltigen Heteroring bilden können und R<sup>2</sup> mit Ar auch einen spirocyclischen Ring bilden kann, R zusammen mit dem angrenzenden N-Atom und Y einen N-haltigen Heteroring bilden kann, als MCH-Antagonisten zur Behandlung von u.a. Adipositas beschrieben.

Ferner werden in der WO 01/82925 (Takeda) ebenfalls Verbindungen der Formel



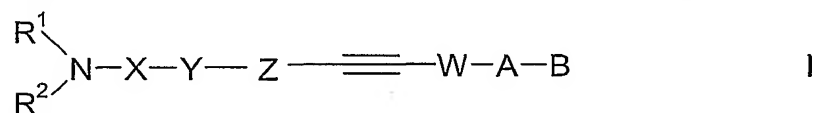
in der Ar<sup>1</sup> eine cyclische Gruppe, X und Y Spacer-Gruppen, Ar einen gegebenenfalls substituierten kondensierten polycyclischen aromatischen Ring, R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> unabhängig voneinander H oder eine Kohlenwasserstoff-Gruppe bedeuten, wobei R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen mit dem angrenzenden N-Atom einen N-haltigen heterocyclischen Ring bilden können und R<sup>2</sup> zusammen mit dem angrenzenden N-Atom und Y einen N-haltigen Heteroring bilden kann, als MCH-Antagonisten zur Behandlung von u.a. Obesitas beschrieben.

In der WO 2004/024702 werden Carbonsäureamid-Verbindungen der Formel I



in der Y, A und B cyclische Gruppen und X, Z und W Brücken oder Bindungen bedeuten können, als MCH-Antagonisten vorgeschlagen.

In der WO 04/039780 A1 werden Alkin-Verbindungen der Formel I

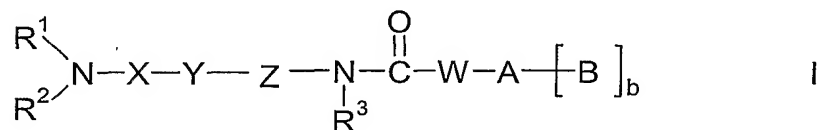


in der Y, A und B cyclische Gruppen und X, Z und W Brücken oder Bindungen bedeuten können, als MCH-Antagonisten beschrieben. Unter anderem werden auch folgende Substanzen genannt:

(1-{5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-pyridin-2-yl}-pyrrolidin-3-yl)-dimethyl-amin,

- 5'-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-3-pyrrolidin-1-yl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl,  
 1'-{5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-pyridin-2-yl}-[1,3']bipyrrolidinyl,  
 {5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-pyridin-2-yl}-(2-pyrrolidin-1-yl-propyl)-amin,  
 5 5-(4-Chlor-phenyl)-2-[4-(1-methyl-2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenylethynyl]-pyridin,  
 5-(4-Chlor-phenyl)-2-[4-(3-piperidin-1-yl-pyrrolidin-1-yl)-phenylethynyl]-pyridin,  
 5-(4-Chlor-phenyl)-2-[4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-propoxy]-phenylethynyl]-pyridin,  
 (1-{5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-pyridin-2-yl}-pyrrolidin-3-yl)-4-methylpiperidin,  
 5-(4-Chlor-phenyl)-2-[4-(2-methyl-2-piperidin-1-yl-propoxy)-phenylethynyl]-pyridin,  
 10 5-(4-Chlor-phenyl)-2-[4-[3-(4-methyl-piperidin-1-yl)-cyclohexyl]-phenylethynyl]-pyridin,  
 5-(4-Chlor-phenyl)-2-[4-[3-(4-methyl-piperidin-1-yl)-cyclohex-1-enyl]-phenylethynyl]-pyridin,  
 5-(4-Chlor-phenyl)-2-[4-[3-(4-methyl-piperidin-1-yl)-cyclopent-1-enyl]-phenylethynyl]-pyridin,  
 5-(4-Chlor-phenyl)-2-[4-[3-(4-methyl-piperidin-1-yl)-cyclopentyl]-phenylethynyl]-pyridin,  
 5-(4-Chlor-phenyl)-2-[4-(3-pyrrolidin-1-yl-propenyl)-phenylethynyl]-pyridin,  
 15 5-(4-Chlor-phenyl)-2-[4-(3-pyrrolidin-1-yl-prop-1-inyl)-phenylethynyl]-pyridin.

In der WO 04/039764 A1 werden Amid-Verbindungen der Formel I



- in der Y, A und B cyclische Gruppen und X eine Alkylen-Brücke, Z eine Brücke oder Bindung  
 20 bedeuten können und W ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus -CR<sup>6a</sup>R<sup>6b</sup>-O-,  
 -CR<sup>7a</sup>=CR<sup>7c</sup>-, -CR<sup>6a</sup>R<sup>6b</sup>-NR<sup>8</sup>-, -CR<sup>7a</sup>R<sup>7b</sup>-CR<sup>7c</sup>R<sup>7d</sup>- und -NR<sup>8</sup>-CR<sup>6a</sup>R<sup>6b</sup>- als MCH-Antagonisten  
 beschrieben.

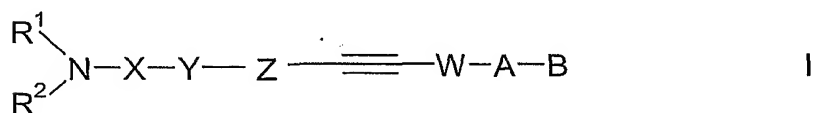
**Aufgabe der Erfindung**

Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, neue Alkin-Verbindungen aufzuzeigen, insbesondere solche, die eine besonders hohe Aktivität als MCH-Antagonisten besitzen. Ebenfalls ist es eine Aufgabe dieser Erfindung, neue Alkin-Verbindungen bereit zu stellen, die es erlauben, dass Essverhalten von Säugetieren zu beeinflussen und insbesondere bei Säugetieren eine Reduzierung des Körpergewichts zu erreichen und/oder eine Zunahme des Körpergewichts zu verhindern.

Ferner ist es eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung, neue Arzneimittel bereit zu stellen, welche zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erscheinungen und/oder Krankheiten, die durch MCH verursacht werden oder mit MCH in einem anderen kausalen Zusammenhang stehen, geeignet sind. Insbesondere liegt dieser Erfindung die Aufgabe zugrunde, Arzneimittel zur Behandlung von metabolischen Störungen, wie Adipositas und/oder Diabetes sowie von mit Adipositas und Diabetes einhergehenden Krankheiten und/oder Störungen, zur Verfügung zu stellen. Weitere Aufgaben der vorliegenden Erfindung beziehen sich auf das Aufzeigen von vorteilhaften Verwendungen der erfindungsgemäßen Verbindungen. Ebenfalls eine Aufgabe dieser Erfindung ist es, ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Alkin-Verbindungen bereit zu stellen. Weitere Aufgaben der vorliegenden Erfindung ergeben sich für den Fachmann unmittelbar aus den vorhergehenden und nachfolgenden Ausführungen.

**Gegenstand der Erfindung**

Ein erster Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Alkin-Verbindungen der allgemeinen Formel I



in der

$\text{R}^1, \text{R}^2$  bedeuten unabhängig voneinander H,  $\text{C}_{1-8}$ -Alkyl,  $\text{C}_{3-7}$ -Cycloalkyl oder einen gegebenenfalls mit gleichen oder verschiedenen Resten  $\text{R}^{20}$  ein- oder mehrfach und/oder mit Nitro einfach substituierten Phenyl- oder Pyridinylrest, wobei die Alkyl- oder Cycloalkyl-Gruppe mit gleichen oder verschiedenen Resten  $\text{R}^{11}$  ein- oder mehrfach substituiert sein kann, und wobei eine  $-\text{CH}_2-$

- 7 -

Gruppe in Position 3 oder 4 einer 5, 6 oder 7-gliedrigen Cycloalkylgruppe durch -O-, -S- oder -NR<sup>13</sup>- ersetzt sein kann, oder

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> bilden eine C<sub>3-8</sub>-Alkylen-Brücke, in der eine nicht mit dem N-Atom der R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>N-Gruppe benachbarte -CH<sub>2</sub>-Gruppen durch -CH=N-, -CH=CH-, -O-, -S-, -SO-, -(SO<sub>2</sub>)-, -CO-, -C(=CH<sub>2</sub>)- oder -NR<sup>13</sup>- ersetzt sein kann,

wobei in der zuvor definierten Alkylen-Brücke ein oder mehrere H-Atome durch gleiche oder verschiedene Reste R<sup>14</sup> ersetzt sein können, und

wobei die zuvor definierte Alkylen-Brücke mit einer oder zwei gleichen oder verschiedenen carbo- oder heterocyclischen Gruppen Cy derart substituiert sein kann, dass die Bindung zwischen der Alkylenbrücke und der Gruppe Cy

- über eine Einfach- oder Doppelbindung,
- über ein gemeinsames C-Atom unter Ausbildung eines spirocyclischen Ringsystems,
- über zwei gemeinsame, benachbarte C- und/oder N-Atome unter Ausbildung eines kondensierten bicyclischen Ringsystems oder
- über drei oder mehrere C- und/oder N-Atome unter Ausbildung eines verbrückten Ringsystems erfolgt;

eine C<sub>1-6</sub>-Alkylen-Brücke, die einen oder mehrere Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus Fluor, Chlor, Hydroxy, Cyano, CF<sub>3</sub>, C<sub>1-4</sub>-Alkyl, Hydroxy-C<sub>1-4</sub>-alkyl, C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl und C<sub>1-4</sub>-Alkoxy aufweist, wobei zwei Alkyl-Substituenten unter Ausbildung einer C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-Gruppe miteinander verbunden sein können, oder

eine C<sub>2-4</sub>-Alkylenoxy- oder C<sub>2-4</sub>-Alkylenimino-Brücke, wobei die Imino-Gruppe durch eine C<sub>1-4</sub>-Alkyl-Gruppe substituiert sein kann, und bei denen die Alkylen-Einheit einen oder mehrere Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus Fluor, Chlor, CF<sub>3</sub>, Hydroxy-C<sub>1-4</sub>-alkyl, C<sub>1-4</sub>-Alkyl und C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl aufweist, wobei zwei Alkyl-Gruppen unter Ausbildung einer C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-Gruppe oder falls eine Alkylgruppe mit der Imino-Gruppe verbunden ist, auch unter Ausbildung einer Cyclo-C<sub>4-6</sub>-alkylenimino-Gruppe miteinander verbunden sein können, oder

eine C<sub>3-6</sub>-Alkenylen- oder C<sub>3-6</sub>-Alkinylen-Brücke, die unsubstituiert ist oder einen oder mehrere Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus Fluor, Chlor, CF<sub>3</sub>, Hydroxy-C<sub>1-4</sub>-alkyl, C<sub>1-4</sub>-Alkyl und C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl aufweist, wobei zwei Alkyl-Substituenten unter Ausbildung einer C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl- oder C<sub>5-7</sub>-Cycloalkenyl-Gruppe miteinander verbunden sein können, und

W, Z unabhängig voneinander eine Einfachbindung oder eine C<sub>1-2</sub>-Alkylen-Brücke, wobei zwei benachbarte C-Atome mit einer zusätzlichen C<sub>1-4</sub>-Alkylen-Brücke miteinander verbunden sein können, und

wobei ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen C<sub>1-3</sub>-Alkyl-Resten substituiert sein können, wobei zwei Alkylreste unter Ausbildung eines carbocyclischen Rings miteinander verbunden sein können, und

Y, A unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe der bivalenten cyclischen Gruppen Phenyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Naphthyl, Tetrahydronaphthyl, Indolyl, Dihydroindolyl, Chinolinyl, Dihydrochinolinyl, Tetrahydrochinolinyl, Isochinolinyl, Dihydroisochinolinyl, Tetrahydro-isochinolinyl, Benzimidazolyl-, Benzoxazolyl, Chromanyl, Chromen-4-onyl, Thienyl, Furanyl, Benzothienyl oder Benzofuranyl, wobei die genannten cyclischen Gruppen ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit gleichen oder verschiedenen Resten R<sup>20</sup>, im Falle eines Phenylrings auch zusätzlich einfach mit Nitro, und/oder eine oder mehrere NH-Gruppen mit R<sup>21</sup> substituiert sein können,

B eine der für Y, A angegebenen Bedeutungen oder

C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkenyl, C<sub>1-6</sub>-Alkinyl, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl, C<sub>5-7</sub>-Cycloalkenyl, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-3</sub>-alkenyl- oder C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-3</sub>-alkinyl-, worin ein oder mehrere C-Atome unabhängig voneinander ein- oder mehrfach mit Halogen und/ oder einfach mit Hydroxy oder Cyano und/ oder cyclische Gruppen ein- oder mehrfach mit gleichen oder verschiedenen Resten R<sup>20</sup> substituiert sein können,

- Cy eine carbo- oder heterocyclische Gruppe ausgewählt aus einer der folgenden Bedeutungen
- eine gesättigte 3- bis 7-gliedrige carbocyclische Gruppe,
  - eine ungesättigte 4- bis 7-gliedrige carbocyclische Gruppe,
  - eine Phenyl-Gruppe,
  - eine gesättigte 4- bis 7-gliedrige oder ungesättigte 5- bis 7-gliedrige heterocyclische Gruppe mit einem N-, O- oder S-Atom als Heteroatom,
  - eine gesättigte oder ungesättigte 5- bis 7-gliedrige heterocyclische Gruppe mit zwei oder mehreren N-Atomen oder mit einem oder zwei N-Atomen und einem O- oder S-Atom als Heteroatome,
  - eine aromatische heterocyclische 5- oder 6-gliedrige Gruppe mit einem oder mehreren gleichen oder verschiedenen Heteroatomen ausgewählt aus N, O und/oder S,
- wobei die zuvor angeführten gesättigten 6- oder 7-gliedrigen Gruppen auch als verbrückte Ringsysteme mit einer Imino-, (C<sub>1-4</sub>-alkyl)-imino-, Methylen-, (C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-methylen- oder Di-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)-methylen-Brücke vorliegen können, und
- wobei die zuvor genannten cyclischen Gruppen ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit gleichen oder verschiedenen Resten R<sup>20</sup>, im Falle einer Phenylgruppe auch zusätzlich einfach mit Nitro, und/oder ein oder mehrere NH-Gruppen mit R<sup>21</sup> substituiert sein können,
- R<sup>11</sup> Halogen, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>2-6</sub>-Alkenyl, C<sub>2-6</sub>-Alkynyl, R<sup>15</sup>-O-, R<sup>15</sup>-O-CO-, R<sup>15</sup>-CO-O-, Cyano, R<sup>16</sup>R<sup>17</sup>N-, R<sup>18</sup>R<sup>19</sup>N-CO- oder Cy-, wobei in den zuvor angegebenen Gruppen ein oder mehrere C-Atome unabhängig voneinander durch Substituenten ausgewählt aus Halogen, OH, CN, CF<sub>3</sub>, C<sub>1-3</sub>-Alkyl, Hydroxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl substituiert sein können;
- R<sup>13</sup> eine der für R<sup>17</sup> angegebenen Bedeutungen,
- R<sup>14</sup> Halogen, Cyano, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>2-6</sub>-Alkenyl, C<sub>2-6</sub>-Alkynyl, R<sup>15</sup>-O-, R<sup>15</sup>-O-CO-, R<sup>15</sup>-CO-, R<sup>15</sup>-CO-O-, R<sup>16</sup>R<sup>17</sup>N-, R<sup>18</sup>R<sup>19</sup>N-CO-, R<sup>15</sup>-O-C<sub>1-3</sub>-alkyl, R<sup>15</sup>-O-CO-C<sub>1-3</sub>-alkyl, R<sup>15</sup>-SO<sub>2</sub>-NH-, R<sup>15</sup>-O-CO-NH-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, R<sup>15</sup>-SO<sub>2</sub>-NH-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, R<sup>15</sup>-CO-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, R<sup>15</sup>-CO-O-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, R<sup>16</sup>R<sup>17</sup>N-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, R<sup>18</sup>R<sup>19</sup>N-CO-C<sub>1-3</sub>-alkyl-

oder Cy-C<sub>1-3</sub>-alkyl-,

R<sup>15</sup> H, C<sub>1-4</sub>-Alkyl, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl, Phenyl, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl, Pyridinyl oder Pyridinyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl,

R<sup>16</sup> H, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl, C<sub>4-7</sub>-Cycloalkenyl, C<sub>4-7</sub>-Cycloalkenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl, ω-Hydroxy-C<sub>2-3</sub>-alkyl, ω-(C<sub>1-4</sub>-Alkoxy)-C<sub>2-3</sub>-alkyl, Amino-C<sub>2-6</sub>-alkyl, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-amino-C<sub>2-6</sub>-alkyl, Di-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)-amino-C<sub>2-6</sub>-alkyl oder Cyclo-C<sub>3-6</sub>-alkylenimino-C<sub>2-6</sub>-alkyl-,

R<sup>17</sup> eine der für R<sup>16</sup> angegebenen Bedeutungen oder Phenyl, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl, Pyridinyl, C<sub>1-4</sub>-Alkylcarbonyl, Hydroxycarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl, C<sub>1-4</sub>-Alkoxycarbonyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxycarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl, C<sub>1-4</sub>-Alkylcarbonylamino-C<sub>2-3</sub>-alkyl, N-(C<sub>1-4</sub>-Alkylcarbonyl)-N-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-amino-C<sub>2-3</sub>-alkyl, C<sub>1-4</sub>-Alkylsulfonyl, C<sub>1-4</sub>-Alkylsulfonylamino-C<sub>2-3</sub>-alkyl oder N-(C<sub>1-4</sub>-Alkylsulfonyl)-N-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-amino-C<sub>2-3</sub>-alkyl;

R<sup>18</sup>, R<sup>19</sup> unabhängig voneinander H oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl,

R<sup>20</sup> Halogen, Hydroxy, Cyano, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>2-6</sub>-Alkenyl, C<sub>2-6</sub>-Alkynyl, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl, Hydroxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl, R<sup>22</sup>-C<sub>1-3</sub>-alkyl oder eine der für R<sup>22</sup> angegebenen Bedeutungen,

R<sup>21</sup> C<sub>1-4</sub>-Alkyl, ω-Hydroxy-C<sub>2-6</sub>-alkyl, ω-C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-C<sub>2-6</sub>-alkyl, ω-C<sub>1-4</sub>-Alkyl-amino-C<sub>2-6</sub>-alkyl, ω-Di-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)-amino-C<sub>2-6</sub>-alkyl, ω-Cyclo-C<sub>3-6</sub>-alkylenimino-C<sub>2-6</sub>-alkyl, Phenyl, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-carbonyl, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonyl, C<sub>1-4</sub>-Alkylsulfonyl, Aminosulfonyl, C<sub>1-4</sub>-Alkylaminosulfonyl, Di-C<sub>1-4</sub>-alkylaminosulfonyl oder Cyclo-C<sub>3-6</sub>-alkylen-imino-sulfonyl,

R<sup>22</sup> Pyridinyl, Phenyl, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkoxy, Cyclo-C<sub>3-6</sub>-alkylenimino-C<sub>2-4</sub>-alkoxy-, OHC-, HO-N=HC-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-N=HC-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy, C<sub>1-4</sub>-Alkylthio, Carboxy, C<sub>1-4</sub>-Alkylcarbonyl, C<sub>1-4</sub>-Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, C<sub>1-4</sub>-Alkylamino-carbonyl, Di-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)-aminocarbonyl, Cyclo-C<sub>3-6</sub>-alkyl-amino-carbonyl-, Cyclo-C<sub>3-6</sub>-alkylenimino-carbonyl, Phenylaminocarbonyl, Cyclo-C<sub>3-6</sub>-alkylenimino-C<sub>2-4</sub>-alkyl-aminocarbonyl, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-sulfonyl, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-sulfinyl, C<sub>1-</sub>



- 4-Alkyl-sulfonylamino, Amino, C<sub>1-4</sub>-Alkylamino, Di-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)-amino, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-carbonyl-amino, Cyclo-C<sub>3-6</sub>-alkylenimino, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino, N-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino, Acetylamino-, Propionylamino, Phenylcarbonyl, Phenylcarbonylamino, Phenylcarbonylmethylamino, Hydroxy-C<sub>2-3</sub>-alkylaminocarbonyl, (4-Morpholinyl)carbonyl, (1-Pyrrolidinyl)carbonyl, (1-Piperidinyl)carbonyl, (Hexahydro-1-azepinyl)carbonyl, (4-Methyl-1-piperazinyl)carbonyl, Methylendioxy, Aminocarbonylamino oder C<sub>1-4</sub>-Alkylaminocarbonylamino bedeuten,
- 5
- 10 wobei in den zuvor genannten Gruppen und Resten, insbesondere in W, Z, R<sup>4</sup>, R<sup>13</sup> bis R<sup>22</sup>, jeweils ein oder mehrere C-Atome zusätzlich ein- oder mehrfach mit F und/oder jeweils ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander zusätzlich einfach mit Cl oder Br und/oder jeweils ein oder mehrere Phenyl-Ringe unabhängig voneinander zusätzlich ein, zwei oder drei Substituenten ausgewählt aus der Gruppe F, Cl, Br, I, Cyano, C<sub>1-4</sub>-Alkyl, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-,
- 15 Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-, Acetylamino-, Aminocarbonyl-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl- und Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl- aufweisen können und/oder einfach mit Nitro substituiert sein können, und
- 20 das H-Atom einer vorhandenen Carboxygruppe oder ein an ein N-Atom gebundenes H-Atom jeweils durch einen in-vivo abspaltbaren Rest ersetzt sein kann,
- deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze,
- 25 wobei folgende Verbindungen erfindungsgemäß nicht mit umfasst sind:
- (1-{5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-pyridin-2-yl}-pyrrolidin-3-yl)-dimethyl-amin, 5'-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-3-pyrrolidin-1-yl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl,
- 30 1'-{5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-pyridin-2-yl}-[1,3']bipyrrolidinyl, {5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-pyridin-2-yl}-(2-pyrrolidin-1-yl-propyl)-amin, 5-(4-Chlor-phenyl)-2-[4-(1-methyl-2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenylethynyl]-pyridin, 5-(4-Chlor-phenyl)-2-[4-(3-piperidin-1-yl-pyrrolidin-1-yl)-phenylethynyl]-pyridin, 5-(4-Chlor-phenyl)-2-[4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-propoxy]-phenylethynyl]-pyridin,
- 35 (1-{5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-pyridin-2-yl}-pyrrolidin-3-yl)-4-methylpiperidin, 5-(4-Chlor-phenyl)-2-[4-(2-methyl-2-piperidin-1-yl-propoxy)-phenylethynyl]-pyridin,

5-(4-Chlor-phenyl)-2-{4-[3-(4-methyl-piperidin-1-yl)-cyclohexyl]-phenylethynyl}-pyridin,  
5-(4-Chlor-phenyl)-2-{4-[3-(4-methyl-piperidin-1-yl)-cyclohex-1-enyl]-phenylethynyl}-pyridin,  
5-(4-Chlor-phenyl)-2-{4-[3-(4-methyl-piperidin-1-yl)-cyclopent-1-enyl]-phenylethynyl}-pyridin,  
5-(4-Chlor-phenyl)-2-{4-[3-(4-methyl-piperidin-1-yl)-cyclopentyl]-phenylethynyl}-pyridin,  
5 5-(4-Chlor-phenyl)-2-[4-(3-pyrrolidin-1-yl-propenyl)-phenylethynyl]-pyridin,  
5-(4-Chlor-phenyl)-2-[4-(3-pyrrolidin-1-yl-prop-1-ynyl)-phenylethynyl]-pyridin.

Die Verbindungen gemäß der vorliegenden Erfindung, einschließlich der physiologisch verträglichen Salze, besitzen im Vergleich zu bekannten, strukturell vergleichbaren

10 Verbindungen eine besondere Wirkung als Antagonisten des MCH-Rezeptors, insbesondere des MCH-1 Rezeptors, und zeigen sehr gute Affinitäten in MCH-Rezeptorbindungsstudien. Darüber hinaus besitzen die erfindungsgemäßen Verbindungen eine hohe bis sehr hohe Selektivität bezüglich des MCH-Rezeptors. Generell weisen die erfindungsgemäßen Verbindungen eine geringe Toxizität, eine gute orale Absorbierbarkeit und intracerebrale  
15 Transitivität, insbesondere Hirngängigkeit, auf.

Gegenstand der Erfindung sind auch die jeweiligen Verbindungen in Form der einzelnen optischen Isomeren, Mischungen der einzelnen Enantiomeren oder Racemate, in Form der Tautomere sowie in Form der freien Basen oder der entsprechenden Säureadditionssalze mit  
20 pharmakologisch unbedenklichen Säuren. Ebenfalls mit vom Gegenstand dieser Erfindung umfasst sind die erfindungsgemäßen Verbindungen, einschließlich deren Salze, in denen ein oder mehrere Wasserstoffatome durch Deuterium ausgetauscht sind.

Ferner sind die physiologisch verträglichen Salze der vorstehend und nachfolgend  
25 beschriebenen erfindungsgemäßen Alkin-Verbindungen ebenfalls ein Gegenstand dieser Erfindung.

Ebenfalls ein Gegenstand dieser Erfindung sind Zusammensetzungen, enthaltend mindestens eine erfindungsgemäße Alkin-Verbindung und/ oder ein erfindungsgemäßes Salz  
30 neben gegebenenfalls einem oder mehreren physiologisch verträglichen Hilfsstoffen.

Weiterhin sind Arzneimittel, enthaltend mindestens eine erfindungsgemäße Alkin-Verbindung und/ oder ein erfindungsgemäßes Salz neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

Ebenfalls ein Gegenstand dieser Erfindung ist die Verwendung mindestens einer erfindungsgemäßen Alkin-Verbindung und/ oder eines erfindungsgemäßen Salzes zur Beeinflussung des Essverhaltens eines Säugetiers.

5 Weiterhin ist die Verwendung mindestens einer erfindungsgemäßen Alkin-Verbindung und/ oder eines erfindungsgemäßen Salzes zur Reduzierung des Körpergewichts und/ oder zum Verhindern einer Zunahme des Körpergewichts eines Säugetiers ein Gegenstand dieser Erfindung.

10 Ebenfalls ein Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung mindestens einer erfindungsgemäßen Alkin-Verbindung und/ oder eines erfindungsgemäßen Salzes zur Herstellung eines Arzneimittels mit MCH-Rezeptor antagonistischer Aktivität, insbesondere mit MCH-1 Rezeptor antagonistischer Aktivität.

15 Darüber hinaus ist ein Gegenstand dieser Erfindung die Verwendung mindestens einer erfindungsgemäßen Alkin-Verbindung und/ oder eines erfindungsgemäßen Salzes zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erscheinungen und/oder Krankheiten, die durch MCH verursacht werden oder mit MCH in einem anderen kausalen Zusammenhang stehen, geeignet ist.

20

Ein weiterer Gegenstand dieser Erfindung ist die Verwendung mindestens einer erfindungsgemäßen Alkin-Verbindung und/ oder eines erfindungsgemäßen Salzes zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von metabolischen Störungen und/oder Essstörungen, insbesondere von Adipositas, Bulimie,

25 Bulimie nervosa, Cachexia, Anorexie, Anorexie nervosa und Hyperphagia, geeignet ist.

Ebenfalls ein Gegenstand dieser Erfindung liegt in der Verwendung mindestens einer erfindungsgemäßen Alkin-Verbindung und/ oder eines erfindungsgemäßen Salzes zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von mit

30 Adipositas einhergehenden Krankheiten und/oder Störungen, insbesondere von Diabetes, besonders Typ II Diabetes, diabetischen Komplikationen, einschließlich diabetischer Retinopathie, diabetischer Neuropathie, diabetischer Nephropathie, Insulin-Resistenz, pathologischer Glukosetoleranz, Encephalorrhagie, Herzinsuffizienz, Herzkreislaufkrankungen, insbesondere Arteriosklerose und Bluthochdruck, Arthritis und  
35 Gonitis geeignet ist.

Darüber hinaus hat die vorliegende Erfindung die Verwendung mindestens einer erfindungsgemäßen Alkin-Verbindung und/ oder eines erfindungsgemäßen Salzes zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Hyperlipidämie, Cellulitis, Fettakkumulation, maligne Mastocytose, systemische Mastocytose, emotionalen Störungen, Affektivitätsstörungen, Depressionen, Angstzuständen, Schlafstörungen, Fortpflanzungsstörungen, sexuelle Störungen, Gedächtnisstörungen, Epilepsie, Formen der Dementia und hormonelle Störungen geeignet ist, zum Gegenstand.

Weiterhin ein Gegenstand dieser Erfindung ist die Verwendung mindestens einer erfindungsgemäßen Alkin-Verbindung und/ oder eines erfindungsgemäßen Salzes zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Miktionsstörungen, wie beispielsweise Harninkontinenz, überaktiver Harnblase, Harndrang, Nykturie und Enuresis, geeignet ist.

Darüber hinaus hat die vorliegende Erfindung die Verwendung mindestens einer erfindungsgemäßen Alkin-Verbindung und/ oder eines erfindungsgemäßen Salzes zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Abhängigkeiten und/oder Entzugssymptomen geeignet ist, zum Gegenstand.

Darüber hinaus bezieht sich ein Gegenstand dieser Erfindung auf Verfahren zur Herstellung eines erfindungsgemäßen Arzneimittels, dadurch gekennzeichnet, dass auf nichtchemischem Wege mindestens eine erfindungsgemäße Alkin-Verbindung und/ oder ein erfindungsgemäßes Salz in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

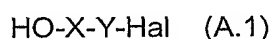
Ein weiterer Gegenstand dieser Erfindung ist ein Arzneimittel, enthaltend einen ersten Wirkstoff, der aus den erfindungsgemäßen Alkin-Verbindungen und/ oder den entsprechenden Salzen ausgewählt ist, sowie einen zweiten Wirkstoff, der aus der Gruppe ausgewählt ist bestehend aus Wirkstoffen zur Behandlung von Diabetes, Wirkstoffen zur Behandlung diabetischer Komplikationen, Wirkstoffen zur Behandlung von Adipositas, vorzugsweise anderen als MCH-Antagonisten, Wirkstoffen zur Behandlung von Bluthochdruck, Wirkstoffen zur Behandlung von Dyslipidemia oder Hyperlipidemia, einschließlich Arteriosklerose, Wirkstoffen zur Behandlung von Arthritis, Wirkstoffen zur Behandlung von Angstzuständen und Wirkstoffen zur Behandlung von Depressionen, neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

Des weiteren betrifft ein Gegenstand dieser Erfindung ein Verfahren zur Herstellung von Alkin-Verbindungen der Formel A.5

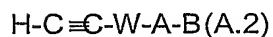


wobei in den Formeln A.1, A.2, A.3, A.4 und A.5  $R^1$ ,  $R^2$ , X, Y, W, A und B eine der zuvor und nachfolgend angegebenen Bedeutungen besitzen,

bei dem eine Halogenverbindung der Formel A.1:



worin Hal Chlor, Brom oder Iod, vorzugsweise Brom oder Iod, bedeutet, mit einer Alkinverbindung der Formel A.2

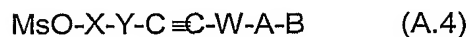


in Gegenwart eines geeigneten Palladium-Katalysators, einer geeigneten Base und Kupfer(I)iodid in einem geeigneten Lösungsmittel umgesetzt wird, und

die erhaltene Verbindung der Formel A.3

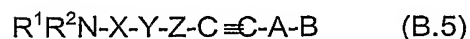


mit Methansulfonsäurechlorid (MsCl) zum Methansulfonat-Derivat A.4 umgesetzt wird,



das mit einem Amin der Formel  $H-NR^1R^2$  zu dem Endprodukt A.5 weiter umgesetzt wird.

Ein weiterer Gegenstand dieser Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von Alkin-Verbindungen der Formel B.5



wobei in den Formeln B.1, B.2, B.3, B.4 und B.5  $R^1$ ,  $R^2$ , X, Y, Z, A und B eine der zuvor und nachfolgend angegebenen Bedeutungen besitzen,

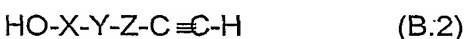
bei dem eine Halogenverbindung der Formel B.1

5



worin Hal Chlor, Brom oder Iod, vorzugsweise Brom oder Iod, bedeutet,  
mit einer Alkinverbindung der Formel B.2

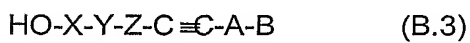
10



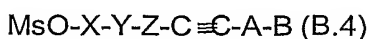
in Gegenwart eines geeigneten Palladium-Katalysators, einer geeigneten Base und Kupfer(I)iodid in einem geeigneten Lösungsmittel umgesetzt wird, und

15

die erhaltene Verbindung der Formel B.3



20 mit Methansulfonsäurechlorid ( $\text{MsCl}$ ) zum Methansulfonat-Derivat B.4 umgesetzt wird,



das mit einem Amin der Formel  $\text{H-NR}^1\text{R}^2$  zu dem Endprodukt B.5 weiter umgesetzt wird.

25

Ferner betrifft ein Gegenstand dieser Erfindung ein Verfahren zur Herstellung von Alkin-Verbindungen der Formel C.3

30



wobei in den Formeln C.1, C.2 und C.3  $R^1$ ,  $R^2$ , X, Y, W, A und B eine der zuvor und nachfolgend angegebenen Bedeutungen besitzen,

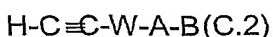
35

bei dem eine Halogenverbindung der Formel C.1



worin Hal Chlor, Brom oder Iod, vorzugsweise Brom oder Iod, bedeutet,

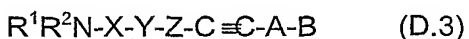
5 mit einer Alkinverbindung der Formel C.2



in Gegenwart eines geeigneten Palladium-Katalysators, einer geeigneten Base und

10 Kupfer(I)iodid in einem geeigneten Lösungsmittel zu dem Endprodukt C.3 weiter umgesetzt wird.

Ein weiterer Gegenstand dieser Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von Alkin-  
15 Verbindungen der Formel D.3

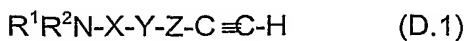


wobei in den Formeln D.1, D.2 und D.3  $R^1$ ,  $R^2$ , X, Y, Z, A und B eine der zuvor und  
20 nachfolgend angegebenen Bedeutungen besitzen,

bei dem eine Halogenverbindung der Formel D.2



25 worin Hal Chlor, Brom oder Iod, vorzugsweise Brom oder Iod, bedeutet,  
mit einer Alkinverbindung der Formel D.1



30 in Gegenwart eines geeigneten Palladium-Katalysators, einer geeigneten Base und  
Kupfer(I)iodid in einem geeigneten Lösungsmittel zu dem Endprodukt D.3 umgesetzt wird.

Die in der erfindungsgemäßen Synthese verwendeten Ausgangsstoffe und Zwischenprodukte  
35 sind ebenfalls ein Gegenstand dieser Erfindung.

**Detaillierte Beschreibung der Erfindung**

Sofern nicht anders angegeben besitzen die vorkommenden Gruppen, Reste und Substituenten, insbesondere A, B, W, X, Y, Z, Cy, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>13</sup> bis R<sup>22</sup>, die zuvor und nachfolgend angegebenen Bedeutungen.

5

Kommen Gruppen, Reste und/oder Substituenten in einer Verbindung mehrfach vor, so können diese jeweils die gleiche oder verschiedene der angegebenen Bedeutungen aufweisen.

- 10 Sind R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> nicht über eine Alkylenbrücke miteinander verbunden, so bedeuten R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> unabhängig voneinander vorzugsweise eine unsubstituierte oder eine mit gleichen oder verschiedenen Resten R<sup>11</sup> ein- oder mehrfach substituierte C<sub>1-8</sub>-Alkyl- oder C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-Gruppe, wobei eine -CH<sub>2</sub>-Gruppe in Position 3 oder 4 einer 5, 6 oder 7-gliedrigen Cycloalkylgruppe durch -O-, -S- oder -NR<sup>13</sup>- ersetzt sein kann, oder ein gegebenenfalls mit  
 15 gleichen oder verschiedenen Resten R<sup>20</sup> ein- oder mehrfach und/oder mit Nitro einfach substituierter Phenyl- oder Pyridinylrest, und wobei einer oder beide der Reste R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> auch H bedeuten können.

- Bevorzugte Bedeutungen des Rests R<sup>11</sup> sind hierbei F, Cl, Br, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>2-6</sub>-Alkenyl, C<sub>2-6</sub>-Alkynyl, R<sup>15</sup>-O-, Cyano, R<sup>16</sup>R<sup>17</sup>N-, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-, Cyclo-C<sub>3-6</sub>-alkylenimino-, Pyrrolidinyl, N-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)-pyrrolidinyl, Piperidinyl, N-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)-piperidinyl, Phenyl und Pyridyl, wobei in den zuvor angegebenen Gruppen und Resten ein oder mehrere C-Atome unabhängig  
 20 voneinander ein- oder mehrfach mit F, C<sub>1-3</sub>-Alkyl oder Hydroxy-C<sub>1-3</sub>-Alkyl, und/oder ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander einfach mit Cl, Br, OH, CF<sub>3</sub> oder CN substituiert sein können, und wobei die zuvor genannten cyclischen Gruppen ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit gleichen oder verschiedenen Resten R<sup>20</sup>, im Falle einer Phenylgruppe auch zusätzlich einfach mit Nitro, und/oder ein oder mehrere NH-Gruppen mit R<sup>21</sup> substituiert sein können. Falls R<sup>11</sup> eine der Bedeutungen R<sup>15</sup>-O-, Cyano, R<sup>16</sup>R<sup>17</sup>N- oder Cyclo-C<sub>3-6</sub>-alkylenimino- aufweist, ist vorzugsweise das mit R<sup>11</sup> substituierte C-Atom der Alkyl-  
 25 oder Cycloalkyl-Gruppe nicht unmittelbar mit einem Heteroatom, wie beispielsweise der Gruppe -N-X-, verbunden.

- Bevorzugt bedeuten die Reste R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> unabhängig voneinander H, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>3-5</sub>-Alkenyl, C<sub>3-5</sub>-Alkynyl, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl, Hydroxy-C<sub>3-7</sub>-cycloalkyl, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, (Hydroxy-C<sub>3-7</sub>-cycloalkyl)-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Hydroxy-C<sub>2-4</sub>-alkyl-, ω-NC-C<sub>2-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-C<sub>2-4</sub>-alkyl-, Hydroxy-C<sub>1-4</sub>-alkoxy-C<sub>2-4</sub>-alkyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonyl-C<sub>1-4</sub>-alkyl-, Carboxyl-C<sub>1-4</sub>-alkyl-, Amino-C<sub>2-4</sub>-alkyl-,  
 35



$C_{1-4}$ -Alkyl-amino- $C_{2-4}$ -alkyl-, Di-( $C_{1-4}$ -alkyl)-amino- $C_{2-4}$ -alkyl-, Cyclo- $C_{3-6}$ -alkylenimino- $C_{2-4}$ -alkyl-,  
 , Pyrrolidin-3-yl, N-( $C_{1-4}$ -alkyl)-pyrrolidin-3-yl, Pyrrolidinyl- $C_{1-3}$ -alkyl-, N-( $C_{1-4}$ -Alkyl)-pyrrolidinyl-  
 $C_{1-3}$ -alkyl, Piperidin-3-yl, Piperidin-4-yl, N-( $C_{1-4}$ -Alkyl)-piperidin-3-yl, N-( $C_{1-4}$ -Alkyl)-piperidin-4-  
 yl, Piperidinyl- $C_{1-3}$ -alkyl-, N-( $C_{1-4}$ -Alkyl)-piperidinyl- $C_{1-3}$ -alkyl-, Tetrahydropyran-3-yl,  
 5 Tetrahydropyran-4-yl, Phenyl, Phenyl- $C_{1-3}$ -alkyl, Pyridyl oder Pyridyl- $C_{1-3}$ -alkyl-, wobei in den  
 zuvor angegebenen Gruppen und Resten ein oder mehrere C-Atome unabhängig  
 voneinander ein- oder mehrfach mit F,  $C_{1-3}$ -Alkyl oder Hydroxy- $C_{1-3}$ -Alkyl, und/oder ein oder  
 zwei C-Atome unabhängig voneinander einfach mit Cl, Br, OH,  $CF_3$  oder CN substituiert sein  
 können, und wobei die zuvor genannten cyclischen Gruppen ein- oder mehrfach an ein oder  
 10 mehreren C-Atomen mit gleichen oder verschiedenen Resten  $R^{20}$ , im Falle einer  
 Phenylgruppe auch zusätzlich einfach mit Nitro, und/oder ein oder mehrere NH-Gruppen mit  
 $R^{21}$  substituiert sein können. Bevorzugte Substituenten der zuvor genannten Phenyl- oder  
 Pyridylreste sind ausgewählt aus der Gruppe F, Cl, Br, I, Cyano,  $C_{1-4}$ -Alkyl,  $C_{1-4}$ -Alkoxy-,  
 Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-,  $C_{1-3}$ -Alkylamino-, Di-( $C_{1-3}$ -alkyl)-amino-,  
 15 Acetylamino-, Aminocarbonyl-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Amino- $C_{1-3}$ -alkyl-,  
 $C_{1-3}$ -Alkylamino- $C_{1-3}$ -alkyl- und Di-( $C_{1-3}$ -Alkyl)-amino- $C_{1-3}$ -alkyl-, wobei ein Phenylrest auch  
 einfach mit Nitro substituiert sein kann.

Besonders bevorzugte Bedeutungen der Reste  $R^1$  und/oder  $R^2$  sind ausgewählt aus der  
 20 Gruppe bestehend aus H,  $C_{1-4}$ -Alkyl, Hydroxy- $C_{1-4}$ -Alkyl,  $C_{3-5}$ -Alkenyl,  $C_{3-5}$ -Alkinyl,  $C_{3-7}$ -  
 Cycloalkyl, Hydroxy- $C_{3-7}$ -Cycloalkyl, Dihydroxy- $C_{3-6}$ -alkyl,  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl- $C_{1-3}$ -alkyl-,  
 Tetrahydropyran-3-yl, Tetrahydropyran-4-yl, (Hydroxy- $C_{3-7}$ -cycloalkyl)- $C_{1-3}$ -alkyl-,  $\omega$ -( $C_{1-4}$ -  
 Alkoxy)- $C_{2-3}$ -alkyl, Pyridyl und Benzyl, wobei eine Alkyl-, Cycloalkyl- oder Cycloalkyl-  
 alkylgruppe zusätzlich ein- oder zweifach mit Hydroxy und/oder Hydroxy- $C_{1-3}$ -alkyl, und/oder  
 25 ein- oder mehrfach mit F oder  $C_{1-3}$ -Alkyl und/oder einfach mit  $CF_3$ , Br, Cl oder CN substituiert  
 sein kann.

Ganz besonders bevorzugte Reste  $R^1$  und/oder  $R^2$  sind ausgewählt aus der Gruppe  
 bestehend aus H, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, Prop-2-enyl, But-2-enyl, Prop-2-inyl, But-  
 30 2-inyl, 2-Methoxyethyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cyclopropylmethyl,  
 Cyclopentylmethyl, Hydroxy- $C_{3-7}$ -cycloalkyl, (Hydroxy- $C_{1-3}$ -alkyl)-hydroxy- $C_{3-7}$ -cycloalkyl,  
 Dihydroxy- $C_{3-5}$ -alkyl, (1-Hydroxy- $C_{3-6}$ -cycloalkyl)-methyl, Tetrahydropyran-3-yl,  
 Tetrahydropyran-4-yl, 2-Hydroxyethyl, 3-Hydroxypropyl, Benzyl und Pyridyl, wobei die  
 genannten Gruppen ein- oder mehrfach mit F und/oder  $C_{1-3}$ -Alkyl substituiert sein können,  
 35 und wobei die Phenyl- und Pyridyl-Ringe wie angegeben substituiert sein können.

Beispiele ganz besonders bevorzugter Reste  $R^1$  und/oder  $R^2$  sind daher H, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, Prop-2-enyl, Prop-2-ynyl, 2-Methoxyethyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cyclopropylmethyl, Cyclopentylmethyl, Hydroxy-cyclopentyl, Hydroxy-cyclohexyl, (Hydroxymethyl)-hydroxy-cyclopentyl, (Hydroxymethyl)-hydroxy-cyclohexyl, 2,3-Dihydroxypropyl, 2-Hydroxy-1-(hydroxymethyl)-ethyl, 1,1-Di(hydroxymethyl)-ethyl, (1-Hydroxy-cyclopropyl)-methyl, Tetrahydropyran-3-yl, Tetrahydropyran-4-yl, 2-Hydroxyethyl, 3-Hydroxypropyl, Benzyl und Pyridyl.

10 Besonders bevorzugt weist mindestens einer der Reste  $R^1$ ,  $R^2$ , ganz besonders bevorzugt beide Reste, eine von H verschiedene Bedeutung auf.

Bilden  $R^1$  und  $R^2$  eine Alkylen-Brücke, so handelt es sich hierbei bevorzugt um eine  $C_{3-7}$ -Alkylen-Brücke oder eine  $C_{3-7}$ -Alkylen-Brücke, insbesondere eine  $C_{3-6}$ -Alkylen-Brücke, in der eine nicht mit dem N-Atom der  $R^1R^2N$ -Gruppe benachbarte  $-CH_2$ -Gruppen durch  $-CH=N-$ ,  
15  $-CH=CH-$ ,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-CO-$  oder  $-NR^{13}-$  ersetzt ist,

wobei in der zuvor definierten Alkylen-Brücke ein oder mehrere H-Atome durch gleiche oder verschiedene Reste  $R^{14}$  ersetzt sein können, und

20 wobei die zuvor definierte Alkylen-Brücke mit einer carbo- oder heterocyclischen Gruppe Cy derart substituiert sein kann, dass die Bindung zwischen der Alkylenbrücke und der Gruppe Cy

- über eine Einfach- oder Doppelbindung,
- über ein gemeinsames C-Atom unter Ausbildung eines spirocyclischen Ringsystems,
- 25 - über zwei gemeinsame, benachbarte C- und/oder N-Atome unter Ausbildung eines kondensierten bicyclischen Ringsystems oder
- über drei oder mehrere C- und/oder N-Atome unter Ausbildung eines verbrückten Ringsystems erfolgt.

30 Weiterhin bevorzugt bilden  $R^1$  und  $R^2$  derart eine Alkylen-Brücke, dass  $R^1R^2N$  eine Gruppe bedeutet, die ausgewählt ist aus Azetidin, Pyrrolidin, Piperidin, Azepan, 2,5-Dihydro-1H-pyrrol, 1,2,3,6-Tetrahydro-pyridin, 2,3,4,7-Tetrahydro-1H-azepin, 2,3,6,7-Tetrahydro-1H-azepin, Piperazin, worin die freie Imin-Funktion mit  $R^{13}$  substituiert ist, Piperidin-4-on, Morpholin und Thiomorpholin,

35 besonders bevorzugt ausgewählt ist aus Pyrrolidin, Piperidin, Piperazin, worin die freie Imin-

Funktion mit R<sup>13</sup> substituiert ist, und Morpholin,

wobei gemäß der allgemeinen Definition von R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> ein- oder mehrere H-Atome durch gleiche oder verschiedene Reste R<sup>14</sup> ersetzt sein können, und/ oder die zuvor genannten Gruppen in einer gemäß der allgemeinen Definition von R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> angegebenen Weise mit einer oder zwei gleichen oder verschiedenen carbo- oder heterocyclischen Gruppen Cy substituiert sein kann, wobei die Gruppe Cy ein- oder mehrfach mit R<sup>20</sup> substituiert sein kann.

Hierbei besonders bevorzugte Gruppen Cy sind C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl, Aza-C<sub>4-7</sub>-cycloalkyl-, insbesondere Cyclo-C<sub>3-6</sub>-alkylenimino-, sowie 1-C<sub>1-4</sub>-Alkyl-aza-C<sub>4-7</sub>-cycloalkyl-, wobei die Gruppe Cy ein- oder mehrfach mit R<sup>20</sup> substituiert sein kann.

Die von R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> gebildete C<sub>3-6</sub>-Alkylen-Brücke, in der wie angegeben -CH<sub>2</sub>-Gruppen ersetzt sein können, kann, wie beschrieben, mit einer oder zwei gleichen oder verschiedenen carbo- oder heterocyclischen Gruppen Cy substituiert sein, die wie zuvor angegeben substituiert sein können.

Für den Fall, dass die Alkylenbrücke mit einer Gruppe Cy über eine Einfachbindung verbunden ist, ist Cy bevorzugt ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl, Cyclo-C<sub>3-6</sub>-alkylenimino-, 1H-Imidazol, Thienyl und Phenyl:

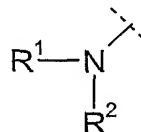
Für den Fall, dass die Alkylenbrücke mit einer Gruppe Cy über ein gemeinsames C-Atom unter Ausbildung eines spirocyclischen Ringsystems verbunden ist, ist Cy bevorzugt ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl, Aza-C<sub>4-8</sub>-cycloalkyl-, Oxa-C<sub>4-8</sub>-cycloalkyl-, 2,3-Dihydro-1H-chinazolin-4-on.

Für den Fall, dass die Alkylenbrücke mit einer Gruppe Cy über zwei gemeinsame, benachbarte C- und/oder N-Atome unter Ausbildung eines kondensierten bicyclischen Ringsystems verbunden ist, ist Cy bevorzugt ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C<sub>4-7</sub>-Cycloalkyl, Phenyl, Thienyl.

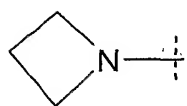
Für den Fall, dass die Alkylenbrücke mit einer Gruppe Cy über drei oder mehrere C- und/oder N-Atome unter Ausbildung eines verbrückten Ringsystems verbunden ist, bedeutet Cy bevorzugt C<sub>4-8</sub>-Cycloalkyl oder Aza-C<sub>4-8</sub>-cycloalkyl.

Für den Fall, dass die heterocyclische Gruppe  $R^1R^2N$ - mit einer Gruppe Cy substituiert ist, ist die Gruppe Cy vorzugsweise über eine Einfachbindung mit der Gruppe  $R^1R^2N$ - verbunden, wobei Cy bevorzugt ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl und Cyclo- $C_{3-6}$ -alkylenimino-, wobei diese Gruppen wie angegeben, vorzugsweise durch Fluor,  $CF_3$ ,  $C_{1-3}$ -Alkyl, Hydroxy- $C_{1-3}$ -alkyl und Hydroxy substituiert sein können.

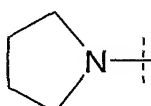
Besonders bevorzugt besitzt daher die Gruppe



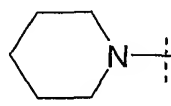
eine Bedeutung gemäß einer der folgenden Teilformeln



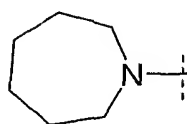
,



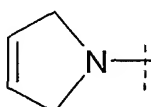
,



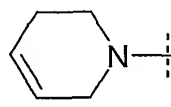
,



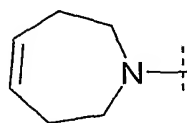
,



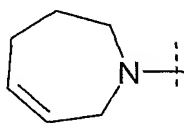
,



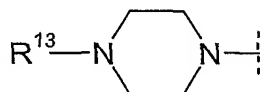
,



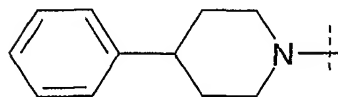
,



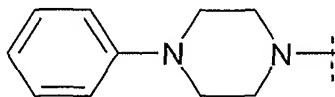
,



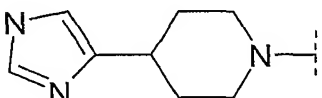
,



,

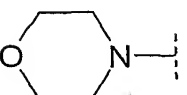


,

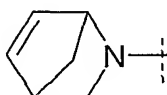


,

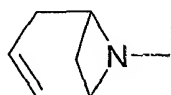
,



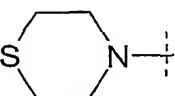
,



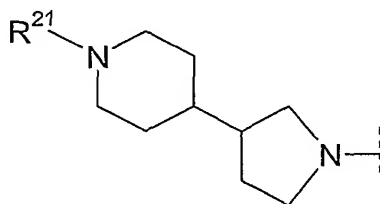
,



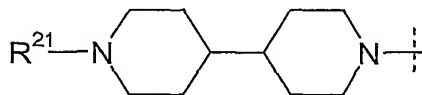
,



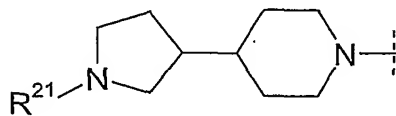
,



,

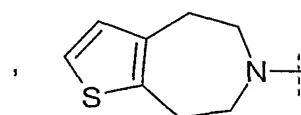
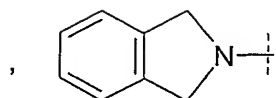
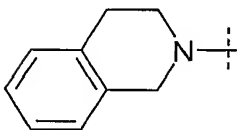
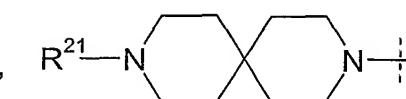
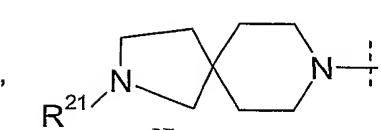
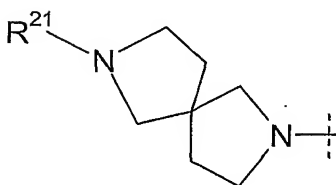
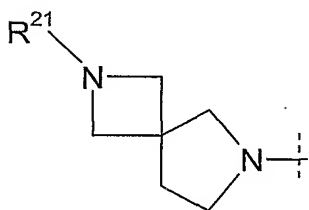
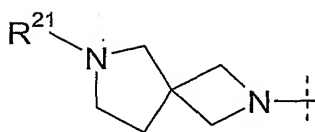
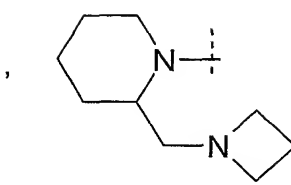
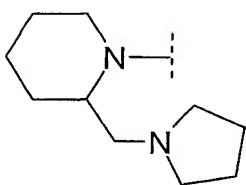
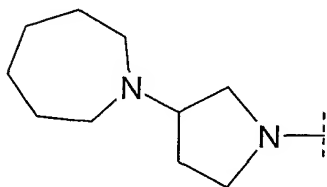
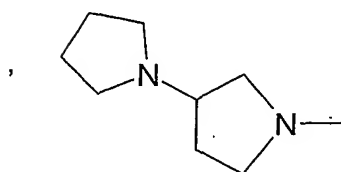
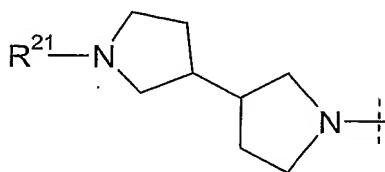
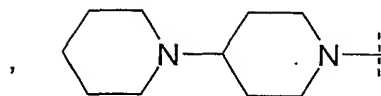
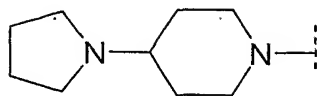


,

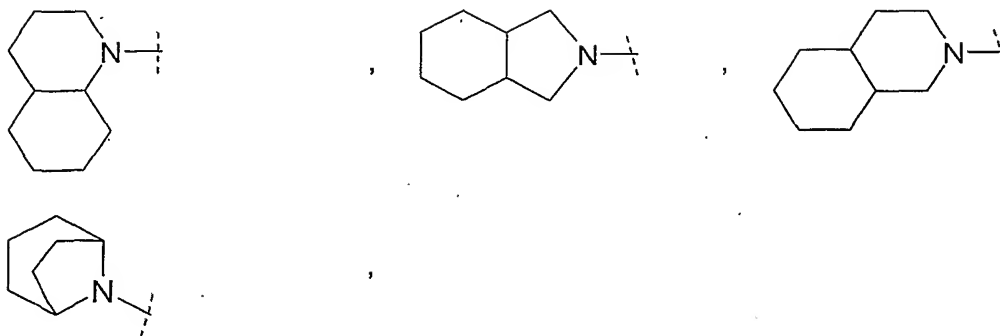


,

- 23 -



- 24 -



worin ein- oder mehrere H-Atome des durch die Gruppe  $R^1R^2N$ - gebildeten Heterocyclus durch gleiche oder verschiedene Reste  $R^{14}$  ersetzt sein können, und

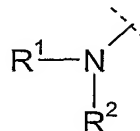
- 5 wobei der durch die Gruppe  $R^1R^2N$ - gebildete Heterocyclus durch ein oder zwei, vorzugsweise eine  $C_{3-7}$ -Cycloalkylgruppe substituiert sein kann, wobei die Cycloalkyl-Gruppe ein oder mehrfach mit  $R^{20}$  substituiert sein kann, und

- 10 wobei der mit dem durch die Gruppe  $R^1R^2N$ - gebildeten Heterocyclus verbundene Ring ein- oder mehrfach an einem oder mehreren C-Atomen mit  $R^{20}$ , im Falle eines Phenyl-Rings auch zusätzlich einfach mit Nitro substituiert sein kann und

worin  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{20}$ ,  $R^{21}$  die zuvor und nachstehend angegebenen Bedeutungen besitzen.

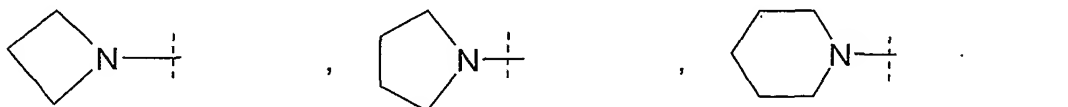
- 15 Ist der durch die Gruppe  $R^1R^2N$ - gebildete Heterocyclus wie angegeben durch eine oder zwei mit  $R^{20}$  ein- oder mehrfach substituierte Cycloalkylgruppen substituiert, so bedeuten die Substituenten  $R^{20}$  unabhängig voneinander vorzugsweise  $C_{1-4}$ -Alkyl,  $C_{1-4}$ -Alkoxy- $C_{1-3}$ -alkyl, Hydroxy- $C_{1-3}$ -alkyl, Hydroxy, Fluor, Chlor, Brom oder  $CF_3$ , insbesondere Hydroxy.

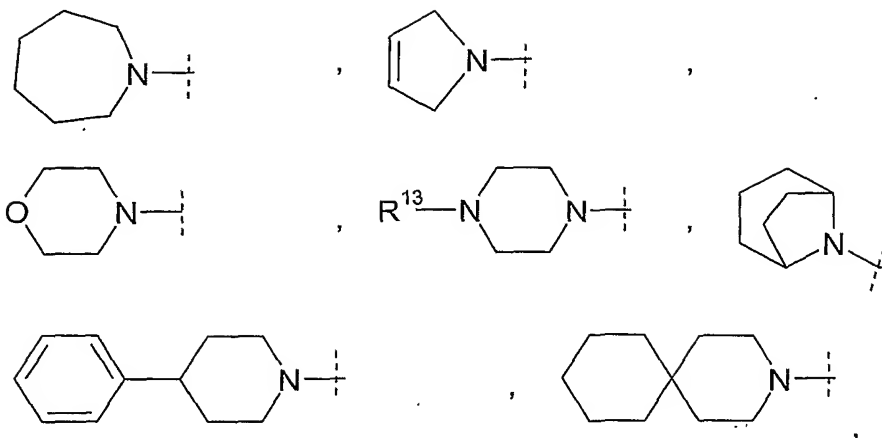
Ganz besonders bevorzugt besitzt die Gruppe



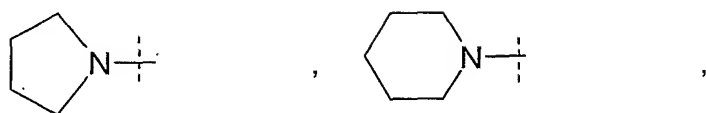
daher eine Bedeutung gemäß einer der folgenden Teilformeln

20





insbesondere



wobei  $R^{13}$  die zuvor und nachstehend angegebenen Bedeutungen besitzt, und

- 5 wobei der durch die Gruppe  $R^1R^2N$ - gebildete Heterocyclus mit  $C_{3-6}$ -Cycloalkyl, Hydroxy- $C_{3-6}$ -cycloalkyl oder (Hydroxy- $C_{3-6}$ -cycloalkyl)- $C_{1-3}$ -alkyl substituiert sein kann, und

wobei der durch die Gruppe  $R^1R^2N$ - gebildete Heterocyclus ein-, zwei- oder dreifach mit gleichen oder verschiedenen Resten  $R^{14}$  substituiert sein kann. Die Substituenten  $R^{14}$

- 10 bedeutet hierbei vorzugsweise unabhängig voneinander F, Cl, Br, OH,  $C_{1-4}$ -Alkyl,  $C_{1-4}$ -Alkoxy,  $C_{1-4}$ -Alkoxy- $C_{1-3}$ -alkyl, Hydroxy- $C_{1-4}$ -alkyl oder  $CF_3$ , insbesondere Hydroxy,  $C_{1-3}$ -Alkyl,  $CF_3$  oder Hydroxy- $C_{1-3}$ -alkyl.

Sind die zuvor angegebenen Teilformeln wie angegeben substituiert, so sind folgende

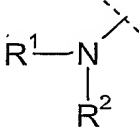
- 15 Bedeutungen der Gruppe  $R^1R^2N$  besonders bevorzugt: Hydroxypyrrolidinyl, Hydroxypiperidinyl, 3,4-Dihydroxypyrrolidinyl, 3,4-Dihydroxypiperidinyl, 3,5-Dihydroxypiperidinyl, (Hydroxymethyl)-pyrrolidinyl, (Hydroxymethyl)-piperidinyl, (Hydroxymethyl)-hydroxy-pyrrolidinyl, (Hydroxymethyl)-hydroxy-piperidinyl,

- 20 wobei in den angegebenen Gruppen eine Hydroxymethyl-Gruppe am C-Atom ein- oder zweifach mit Methyl substituiert sein kann, wobei zwei Methyl-Substituenten unter Bildung einer Cyclopropylgruppe miteinander verbunden sein können, und

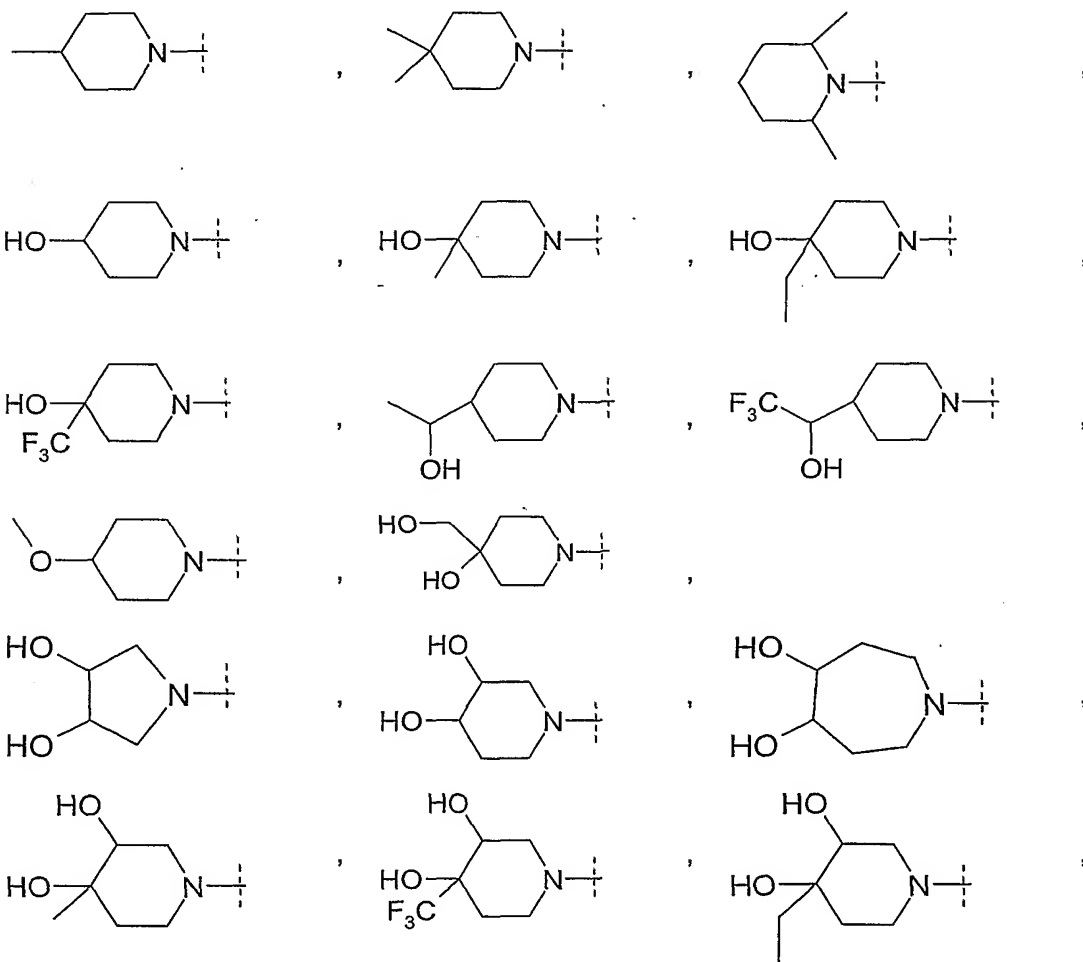
wobei in einer oder zwei Hydroxy-Gruppen das H-Atom durch eine Methylgruppe ersetzt sein kann, und

- wobei die angegebenen Gruppen keine weiteren Substituenten aufweisen oder einen oder zwei Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus Fluor, Hydroxy, C<sub>1-3</sub>-Alkyl, Hydroxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl, CF<sub>3</sub> aufweisen.

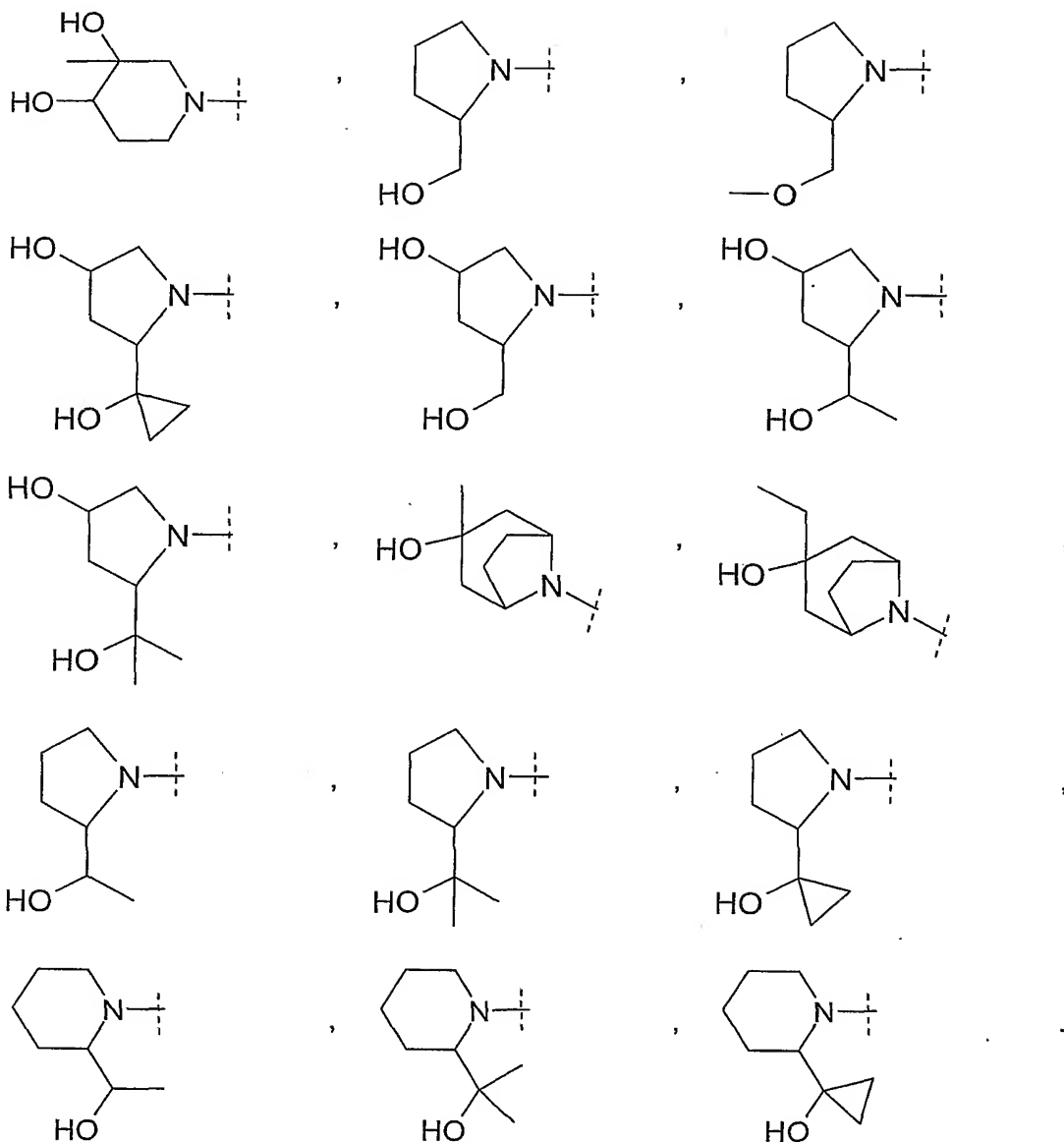
Die folgenden Teilformeln stellen ganz besonders bevorzugte Bedeutungen der zuvor

angegebenen heterocyclischen Gruppe  dar:

10







worin die angegebenen Gruppen nicht weiter substituiert sind, oder

worin Methyl- oder Ethylgruppen durch Fluor ein-, zwei- oder dreifach substituiert sein können, und worin ein oder mehrere an Kohlenstoff gebundene H-Atome des durch die

- 5 Gruppe R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>N- gebildeten Heterocyclus unabhängig voneinander durch Fluor, Chlor, CN, CF<sub>3</sub>, C<sub>1-3</sub>-Alkyl, Hydroxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl, insbesondere C<sub>1-3</sub>-Alkyl oder CF<sub>3</sub>, vorzugsweise Methyl, Ethyl, CF<sub>3</sub> substituiert sein können.

In den zuvor aufgeführten bevorzugten und besonders bevorzugten Bedeutungen von R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>N  
 0 sind folgende Definitionen des Substituenten R<sup>14</sup> bevorzugt: F, Cl, Br, Cyano, C<sub>1-4</sub>-Alkyl, C<sub>2-4</sub>-Alkenyl, C<sub>2-4</sub>-Alkynyl, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Hydroxy, Hydroxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl-,

C<sub>1-4</sub>-Alkoxy,  $\omega$ -(C<sub>1-4</sub>-Alkoxy)-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-carbonyl-, Carboxy, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Hydroxy-carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonylamino-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Amino-, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-amino-, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-amino-, N-(C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl)-N-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)-amino-, Di-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)-amino-, Cyclo-C<sub>3-6</sub>-alkylenimino-, Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, N-(C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl)-N-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Di-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Cyclo-C<sub>3-6</sub>-alkylenimino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-amino-carbonyl-, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-amino-carbonyl-, N-(C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl)-N-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)-amino-carbonyl-, Di-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)-amino-carbonyl-, Pyridinyl-oxy-, Pyridinyl-amino-, Pyridinyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-amino-.

10

Besonders bevorzugte Bedeutungen des Substituenten R<sup>14</sup> sind F, Cl, Br, C<sub>1-4</sub>-Alkyl, Hydroxy, Hydroxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy,  $\omega$ -(C<sub>1-4</sub>-Alkoxy)-C<sub>1-3</sub>-alkyl, Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, N-(C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl)-N-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Di-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Cyclo-C<sub>3-6</sub>-alkylenimino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Aminocarbonyl und Pyridylamino.

15

In den genannten bevorzugten Bedeutungen von R<sup>14</sup> können jeweils ein oder mehrere C-Atome zusätzlich ein- oder mehrfach mit F und/oder jeweils ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander zusätzlich einfach mit Cl oder Br substituiert sein. So umfassen bevorzugte Bedeutungen von R<sup>14</sup> beispielsweise auch -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>-CO- und CF<sub>3</sub>-CHOH-.

20

Ganz besonders bevorzugte Bedeutungen des Substituenten R<sup>14</sup> sind C<sub>1-3</sub>-Alkyl, Hydroxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl, Methoxymethyl, Hydroxy, CF<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>-CHOH-, insbesondere Hydroxy, Methyl, Ethyl, CF<sub>3</sub> und Hydroxymethyl.

25

Ist die Brücke X wie eingangs oder nachfolgend definiert Alkylenoxy oder Alkylenimino, so ist die Brücke derart ausgerichtet, dass das Heteroatom mit der Gruppe Y verbunden ist. Ist die Brücke X eine Alkenylen-Gruppe, so ist die Doppelbindung nicht unmittelbar mit der Gruppe R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>N verbunden.

30

Die Alkylen-Gruppe in der Gruppe X in den Bedeutungen Alkylen, Alkylenoxy, Alkylimino und Alkenylen ist ohne die angegebenen Substituenten unverzweigt.

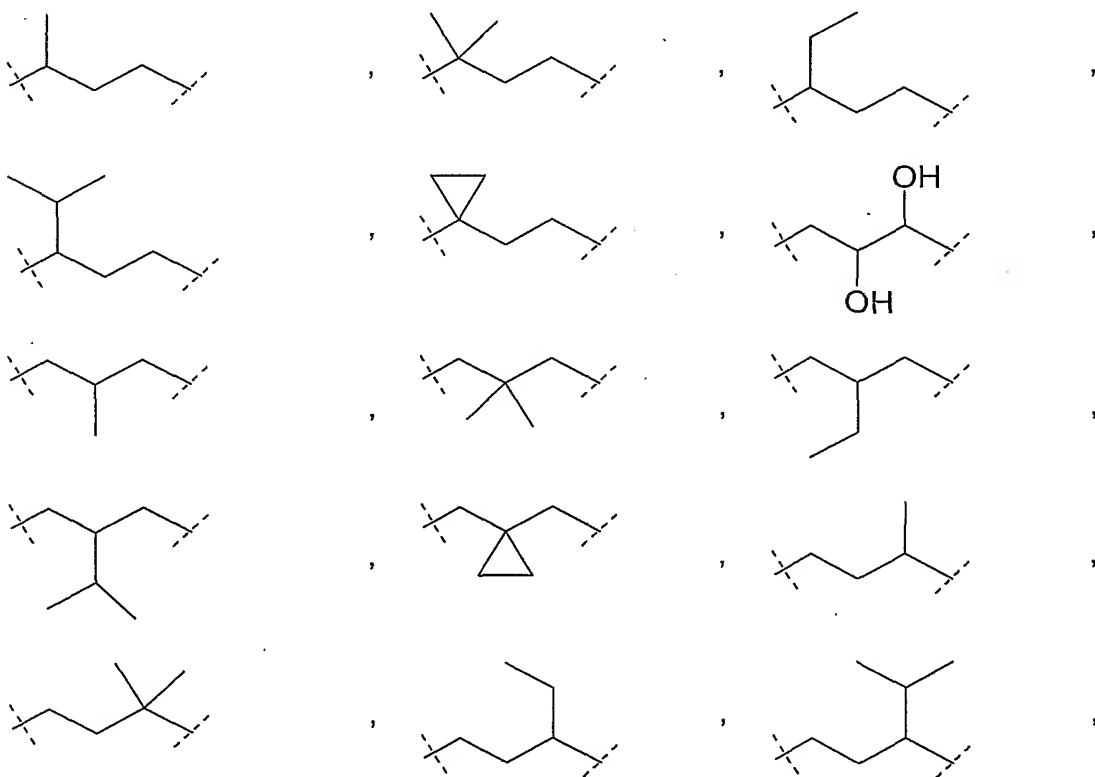
35

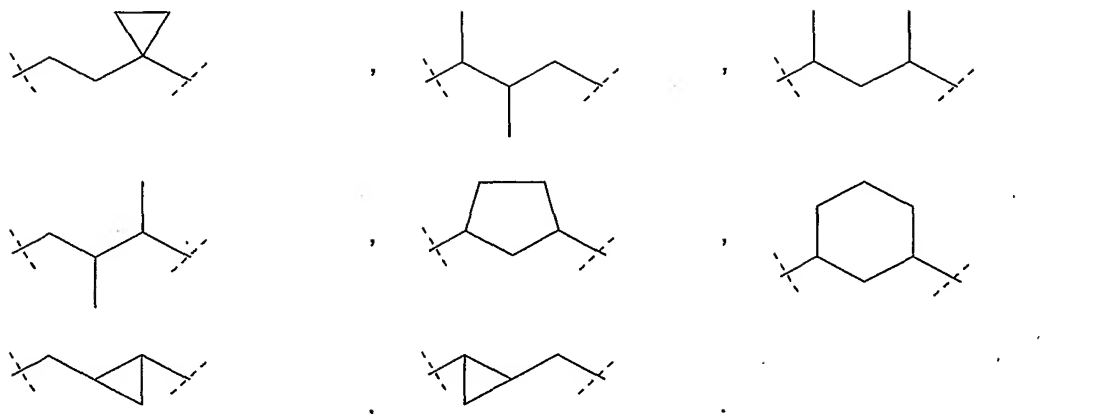
Gemäß einer ersten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung bedeutet die Brücke X eine C<sub>1-6</sub>-Alkylen-Brücke, insbesondere eine C<sub>2-4</sub>-Alkylen-Brücke, die einen, zwei, drei oder

mehrere, vorzugsweise ein, zwei oder drei Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus Fluor, Chlor, Cyano,  $\text{CF}_3$ , Hydroxy,  $\text{C}_{1-4}$ -Alkyl, Hydroxy- $\text{C}_{1-4}$ -alkyl,  $\text{C}_{3-6}$ -Cycloalkyl und  $\text{C}_{1-4}$ -Alkoxy, vorzugsweise ausgewählt aus  $\text{C}_{1-3}$ -Alkyl und Cyclopropyl, aufweist, wobei zwei Alkyl-Substituenten unter Ausbildung einer  $\text{C}_{3-7}$ -Cycloalkyl-Gruppe miteinander verbunden sein können.

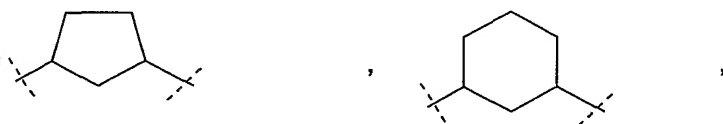
Die Brücke X ist vorzugsweise eine Propylen-Brücke, die wie angegeben substituiert sein kann.

- 10 Vorzugsweise weist die Alkylen-Brücke 1, 2 oder 3 Substituenten auf. Bevorzugte Substituenten sind hierbei Fluor, Chlor, Hydroxy,  $\text{C}_{1-3}$ -Alkyl und Cyclopropyl, insbesondere  $\text{C}_{1-3}$ -Alkyl und Cyclopropyl, wobei zwei Alkyl-Substituenten unter Ausbildung einer  $\text{C}_{3-6}$ -Cycloalkyl-Gruppe miteinander verbunden sein können.
- 15 Bevorzugten Bedeutungen der Brücke X gemäß dieser ersten Ausführungsform sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus





Besonders bevorzugten Bedeutungen der Brücke X gemäß dieser ersten Ausführungsform sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus

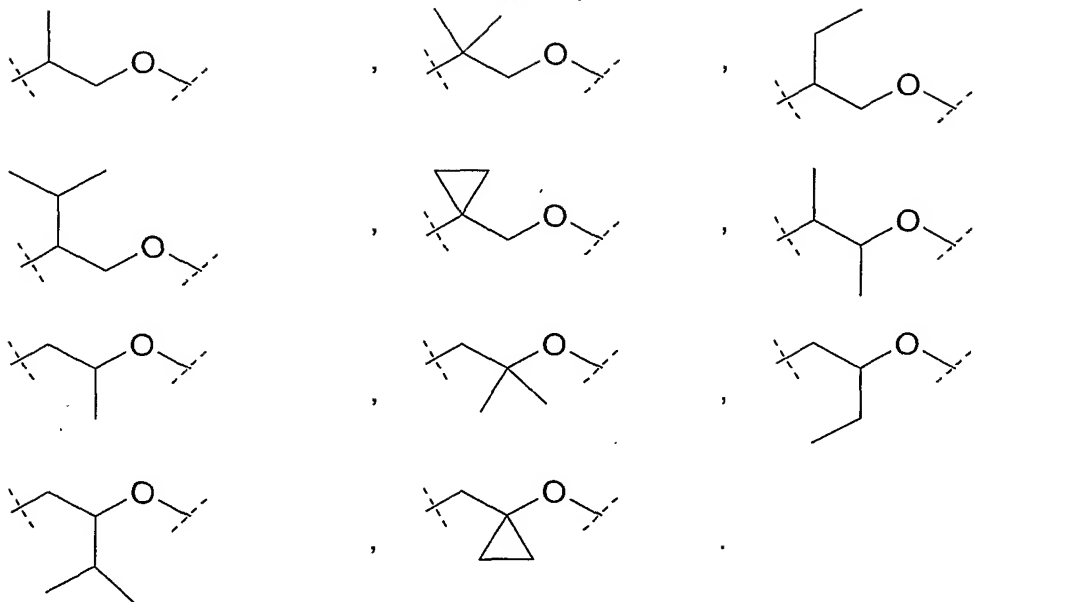


- 5 Gemäß einer zweiten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung bedeutet die Brücke X eine  $C_{2-4}$ -Alkylenoxy-Brücke, insbesondere eine  $C_{2-3}$ -Alkylenoxy-Brücke, die 1, 2, 3 oder mehrere, vorzugsweise ein, zwei oder drei Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus Fluor,  $CF_3$ ,  $C_{1-4}$ -Alkyl, Hydroxy- $C_{1-4}$ -alkyl und  $C_{3-6}$ -Cycloalkyl, vorzugsweise ausgewählt aus  $C_{1-3}$ -Alkyl und Cyclopropyl, aufweist, wobei zwei Alkyl-Substituenten unter
- 10 Ausbildung einer  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl-Gruppe miteinander verbunden sein können.

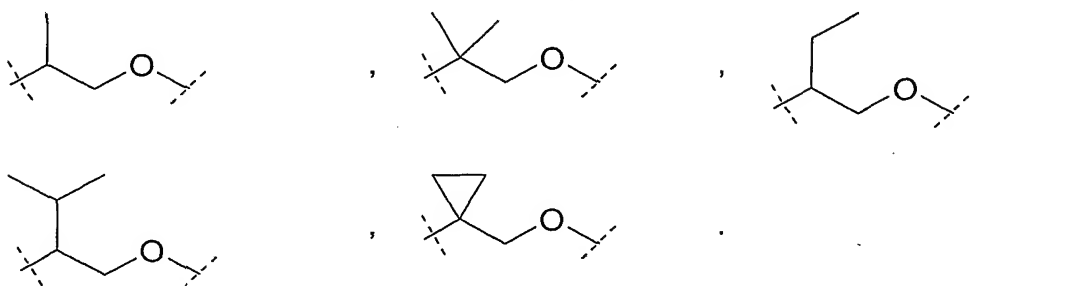
Die Brücke X ist vorzugsweise eine Ethylenoxy-Brücke, die wie angegeben substituiert sein kann.

- 15 Vorzugsweise weist die Alkylen-Einheit 1, 2 oder 3 Substituenten auf. Bevorzugte Substituenten sind hierbei Fluor,  $C_{1-3}$ -Alkyl und Cyclopropyl, insbesondere Methyl, Ethyl und i-Propyl, wobei zwei Alkyl-Substituenten unter Ausbildung einer  $C_{3-6}$ -Cycloalkyl-Gruppe, insbesondere einer Cyclopropyl-Gruppe, miteinander verbunden sein können.
- 20 Bevorzugten Bedeutungen der Brücke X gemäß dieser zweiten Ausführungsform sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus

- 31 -



Besonders bevorzugte Bedeutungen der Brücke X gemäß dieser zweiten Ausführungsform sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus



5

Gemäß einer dritten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung bedeutet die Brücke X eine  $C_{2-4}$ -Alkylenimino-Brücke, insbesondere eine  $C_{2-3}$ -Alkylenimino-Brücke, bei der die Imino-Gruppe durch eine  $C_{1-4}$ -Alkyl-Gruppe substituiert sein kann, und bei der die Alkyleneinheit 1, 2, 3 oder mehrere, vorzugsweise ein, zwei oder drei Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus Fluor,  $CF_3$ ,  $C_{1-4}$ -Alkyl, Hydroxy- $C_{1-4}$ -alkyl und  $C_{3-6}$ -Cycloalkyl, vorzugsweise ausgewählt aus  $C_{1-3}$ -Alkyl und Cyclopropyl, aufweist, wobei zwei Alkyl-Gruppen unter Ausbildung einer  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl-Gruppe oder falls eine Alkyl-Gruppe mit der Imino-Gruppe verbunden ist auch unter Ausbildung einer Cyclo- $C_{4-6}$ -alkylenimino-Gruppe miteinander verbunden sein können.

15

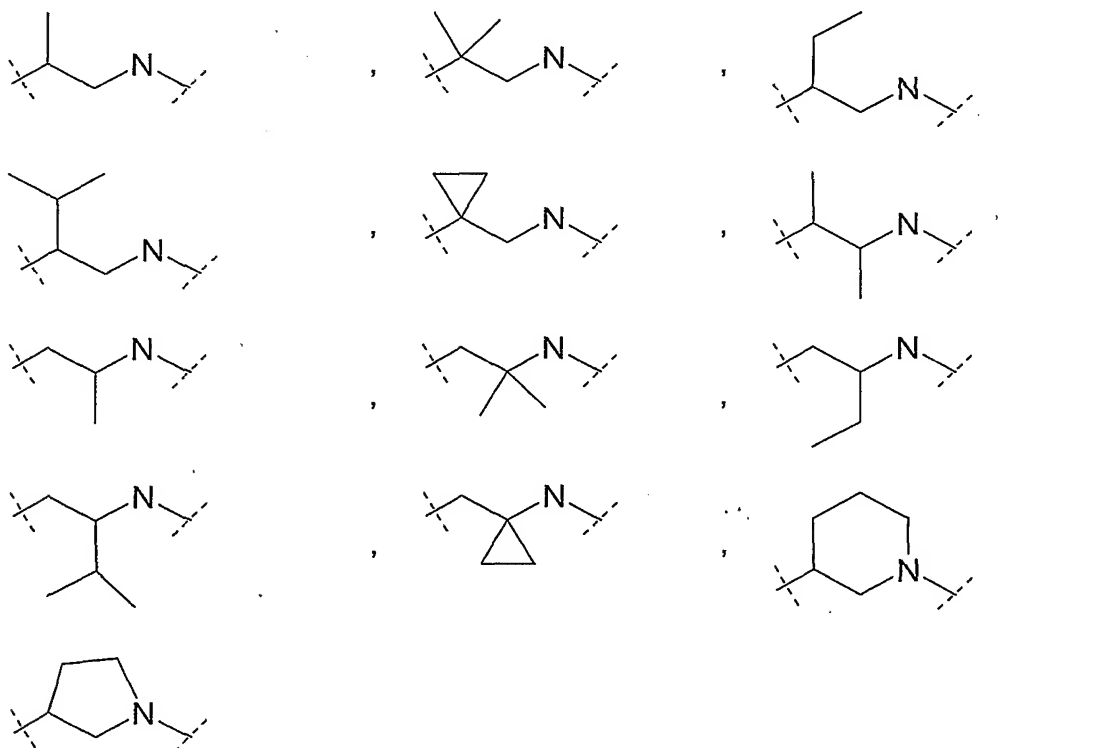
- 32 -

Die Imino-Gruppe ist vorzugsweise unsubstituiert oder weist einen  $C_{1-3}$ -Alkyl-Substituenten, vorzugsweise eine Methylgruppe auf.

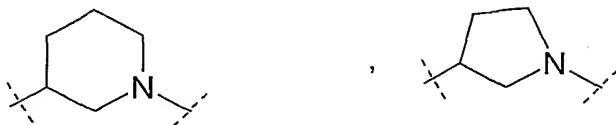
Die Brücke X ist vorzugsweise eine Ethylenimino-Brücke, die wie angegeben substituiert sein kann.

Vorzugsweise weist die Alkyl-Einheit 1, 2 oder 3 Substituenten auf. Bevorzugte Substituenten sind hierbei Fluor,  $C_{1-3}$ -Alkyl und Cyclopropyl, insbesondere Methyl, Ethyl und i-Propyl, wobei zwei Alkyl-Substituenten unter Ausbildung einer  $C_{3-6}$ -Cycloalkyl-Gruppe, insbesondere einer Cyclopropyl-Gruppe, oder falls eine Alkyl-Gruppe mit der Imino-Gruppe verbunden ist auch unter Ausbildung einer Pyrrolidin- oder Piperidin-Gruppe miteinander verbunden sein können.

Bevorzugten Bedeutungen der Brücke X gemäß dieser zweiten Ausführungsform sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus



Besonders bevorzugte Bedeutungen der Brücke X gemäß dieser dritten Ausführungsform sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus



Gemäß einer vierten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung bedeutet die Brücke X eine C<sub>3-6</sub>-Alkenylen-Brücke, insbesondere eine C<sub>3-4</sub>-Alkenylen-Brücke, die unsubstituiert ist oder einen, zwei, drei oder mehrere, vorzugsweise ein, zwei oder drei Substituenten

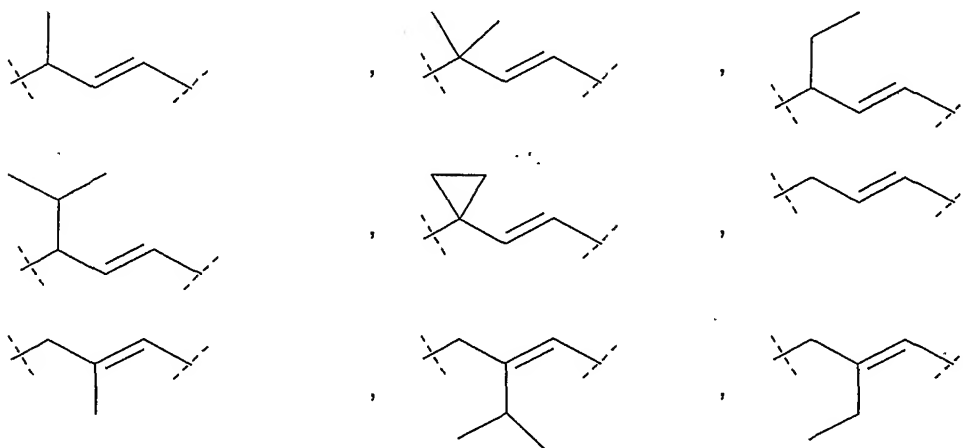
- 5 unabhängig voneinander ausgewählt aus Fluor, Chlor, CF<sub>3</sub>, C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl, C<sub>1-4</sub>-Alkyl und Hydroxy-C<sub>1-4</sub>-alkyl, vorzugsweise ausgewählt aus C<sub>1-3</sub>-Alkyl und Cyclopropyl, aufweist, wobei zwei Alkyl-Substituenten unter Ausbildung einer C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl- oder C<sub>5-7</sub>-Cycloalkenyl-Gruppe miteinander verbunden sein können.

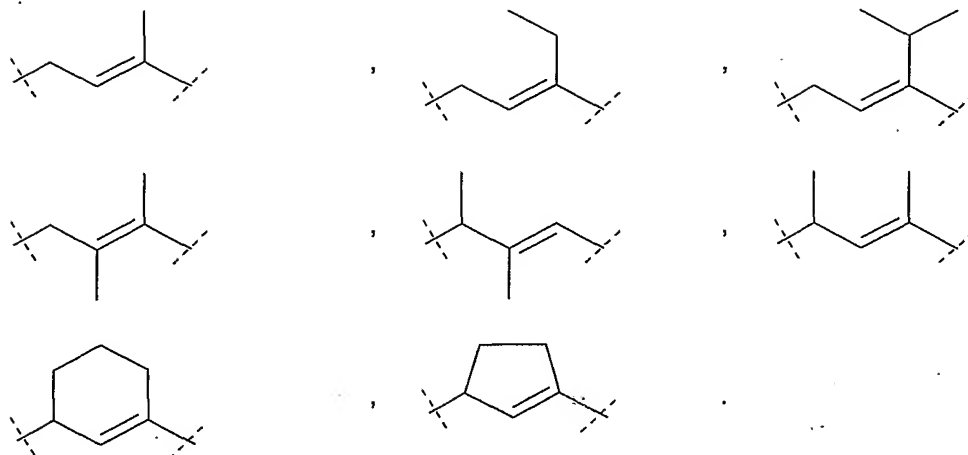
- 10 Die Brücke X ist vorzugsweise eine -CH<sub>2</sub>-CH=CH-Brücke, die wie angegeben substituiert sein kann.

Vorzugsweise ist die Alkenylen-Brücke unsubstituiert oder weist 1, 2 oder 3 Substituenten auf. Bevorzugte Substituenten sind hierbei C<sub>1-3</sub>-Alkyl und Cyclopropyl, wobei zwei Alkyl-Substituenten unter Ausbildung einer C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl- oder C<sub>5-6</sub>-Cycloalkenyl-Gruppe

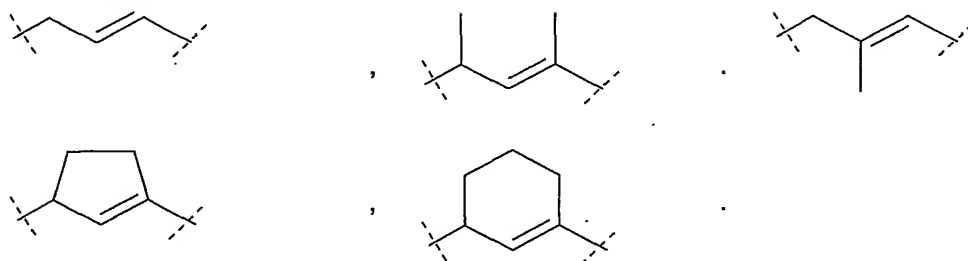
15 miteinander verbunden sein können.

Bevorzugten Bedeutungen der Brücke X gemäß dieser vierten Ausführungsform sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus





Besonders bevorzugte Bedeutungen der Brücke X gemäß dieser vierten Ausführungsform sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus



- 5 Für X in der Bedeutung substituiertes Alkenylen ist vorstehend lediglich eine der beiden möglichen E/Z-Konfigurationen angegeben. Selbstverständlich ist auch die andere der beiden E/Z-Konfigurationen erfindungsgemäß jeweils mit umfasst.

- 10 Gemäß einer fünften Ausführungsform der vorliegenden Erfindung bedeutet die Brücke X eine C<sub>3-6</sub>-Alkinylen-Brücke, insbesondere eine C<sub>3-4</sub>-Alkinylen-Brücke, die unsubstituiert ist oder einen, zwei, drei oder mehrere, vorzugsweise ein, zwei oder drei Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus Fluor, Chlor, CF<sub>3</sub>, C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl, C<sub>1-4</sub>-Alkyl und Hydroxy-C<sub>1-4</sub>-alkyl, vorzugsweise ausgewählt aus C<sub>1-3</sub>-Alkyl und Cyclopropyl, aufweist, wobei
- 15 zwei Alkyl-Substituenten unter Ausbildung einer C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-Gruppe miteinander verbunden sein können.

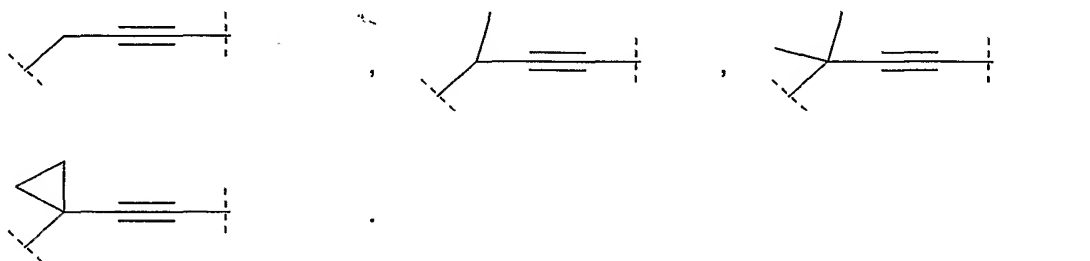
Die Brücke X ist vorzugsweise eine -CH<sub>2</sub>-C≡C-Brücke, die wie angegeben substituiert sein kann.



Vorzugsweise ist die Alkinylen-Brücke unsubstituiert oder weist 1, 2 oder 3 Substituenten auf. Bevorzugte Substituenten sind hierbei  $C_{1-3}$ -Alkyl und Cyclopropyl, wobei zwei Alkyl-Substituenten unter Ausbildung einer  $C_{3-6}$ -Cycloalkyl-Gruppe miteinander verbunden sein können.

5

Bevorzugten Bedeutungen der Brücke X gemäß dieser fünften Ausführungsform sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus



10

Die Brücke W bedeutet vorzugsweise eine Einfachbindung oder Ethylen, besonders bevorzugt eine Einfachbindung.

15

Die Brücke Z bedeutet vorzugsweise eine Einfachbindung oder Ethylen, das einen oder zwei Methyl-Substituenten aufweisen kann, die unter Ausbildung einer Cyclopropylgruppe miteinander verbunden sein können. Besonders bevorzugt bedeutet Z eine Einfachbindung.

20

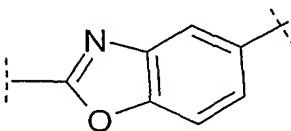
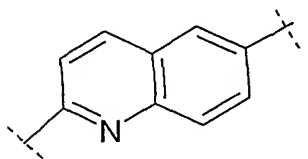
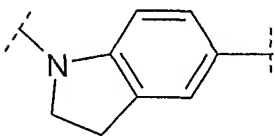
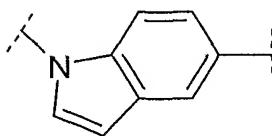
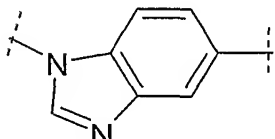
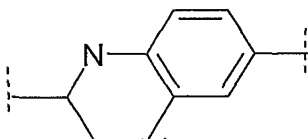
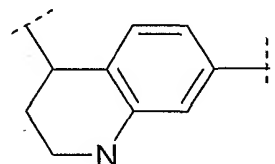
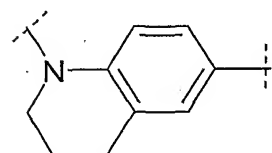
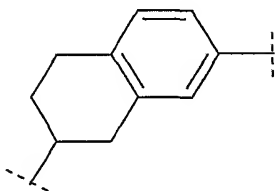
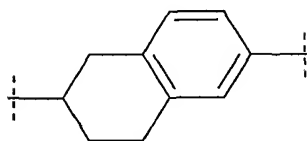
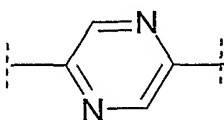
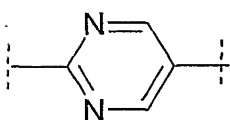
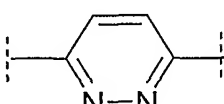
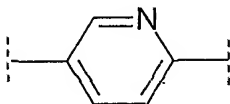
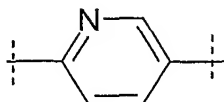
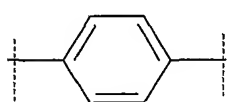
Die Gruppe Y besitzt vorzugsweise eine Bedeutung, die ausgewählt ist aus der Gruppe der bivalenten cyclischen Gruppen Phenyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Naphthyl, Tetrahydronaphthyl, Indolyl, Dihydroindolyl, Chinoliny, Dihydrochinoliny, Tetrahydrochinoliny, Isochinoliny, Dihydroisochinoliny, Tetrahydro-isochinoliny, Benzimidazolyl-, Benzoxazolyl, Chromanyl, Chromen-4-onyl, Benzothienyl, oder Benzofuranyl, besonders bevorzugt Phenyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Chromanyl, Chromen-4-onyl, wobei die zuvor genannten cyclischen Gruppen ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit gleichen oder verschiedenen Resten  $R^{20}$ , im Falle eines Phenylrings auch zusätzlich einfach mit Nitro, und/oder an ein oder mehreren N-Atomen mit  $R^{21}$  substituiert sein können.

25

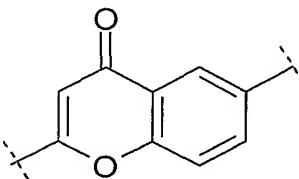
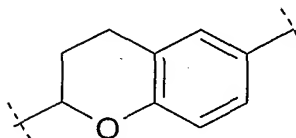
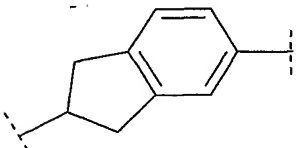
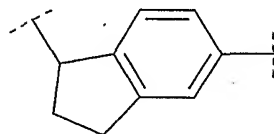
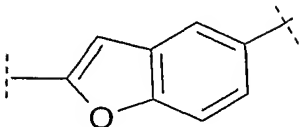
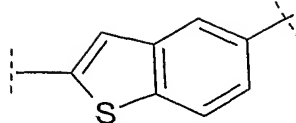
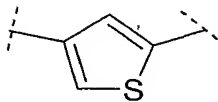
30

Falls die Gruppe Y eine 6-gliedrige cyclische oder heterocyclische Gruppe ist, sind die Brücken X und Z vorzugsweise in para-Stellung mit der Gruppe Y verbunden.

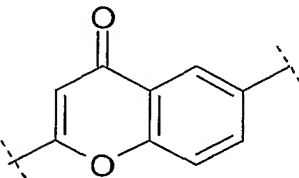
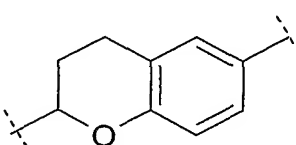
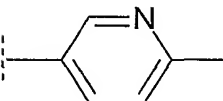
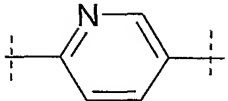
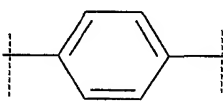
Besonders bevorzugt ist eine Bedeutung der Gruppe Y ausgewählt aus der Gruppe der bivalenten cyclischen Gruppen



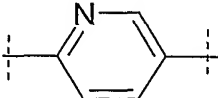
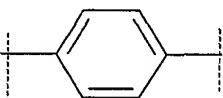
- 37 -



insbesondere weist Y eine der folgenden Bedeutungen auf



ganz besonders bevorzugt weist Y eine der folgenden Bedeutungen auf



wobei die vorstehend aufgeführten cyclischen Gruppen ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit gleichen oder verschiedenen Resten  $R^{20}$  substituiert sein können, im

Falle eines Phenylrings auch zusätzlich einfach mit Nitro, und/oder eine oder mehrere NH-Gruppen mit  $R^{21}$  substituiert sein.

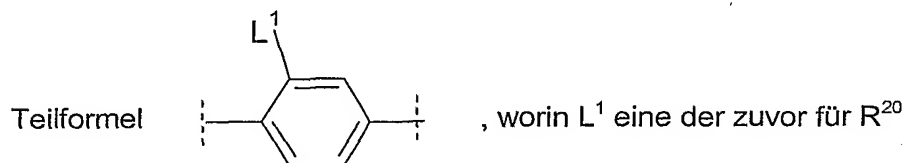
Die Gruppe Y ist vorzugsweise unsubstituiert oder ein- oder zweifach substituiert.

5

Besonders bevorzugte Substituenten  $R^{20}$  der Gruppe Y sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Nitro,  $C_{1-4}$ -Alkyl,  $C_{2-6}$ -Alkenyl, Hydroxy,  $\omega$ -Hydroxy- $C_{1-3}$ -alkyl,  $C_{1-4}$ -Alkoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy,  $C_{2-4}$ -Alkinyl,  $C_{1-4}$ -Alkoxy-carbonyl-,  $\omega$ -( $C_{1-4}$ -Alkoxy)- $C_{1-3}$ -alkyl-,  $C_{1-4}$ -Alkoxy-carbonylamino-, Amino-,  $C_{1-4}$ -Alkyl-amino-,  
 10 Di-( $C_{1-4}$ -alkyl)-amino-, Aminocarbonyl-,  $C_{1-4}$ -Alkyl-amino-carbonyl- und Di-( $C_{1-4}$ -alkyl)-amino-carbonyl-.

Ganz besonders bevorzugte Substituenten  $R^{20}$  der Gruppe Y sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fluor, Chlor, Brom, Cyano,  $C_{1-3}$ -Alkyl,  $C_{1-3}$ -Alkoxy,  $C_{1-4}$ -  
 15 Alkoxycarbonyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, im Falle eines Phenylrings auch Nitro.

Ganz besonders bevorzugt bedeutet die Gruppe Y substituiertes Phenylen der



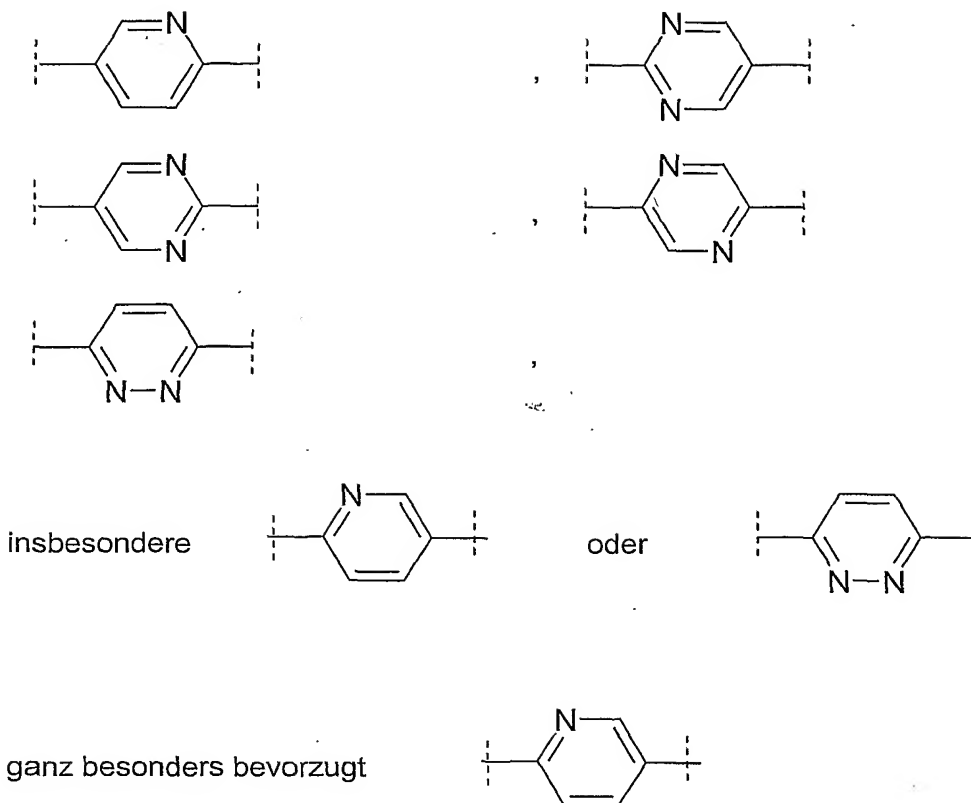
angegebenen Bedeutungen, vorzugsweise F, Cl, Br, I, Methyl, Ethyl, Ethenyl, Ethinyl,  $CF_3$ ,  
 20  $OCH_3$ ,  $OCF_3$ ,  $-CO-CH_3$ ,  $-COOCH_3$ , CN oder  $NO_2$ , besitzt oder H bedeutet. Ganz besonders bevorzugte Bedeutungen des Substituenten  $L^1$  sind H, F, Cl, Br, Methyl, Ethyl, Ethenyl, Acetyl oder Methoxy, insbesondere H oder Methyl.

Vorzugsweise ist die Gruppe A ausgewählt aus der Gruppe der bivalenten cyclischen  
 25 Gruppen Phenyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl oder Pyridazinyl, die ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit gleichen oder verschiedenen Resten  $R^{20}$ , im Falle eines Phenylrings auch zusätzlich einfach mit Nitro, substituiert sein können.

Ganz besonders bevorzugt ist A eine der nachfolgend aufgeführten Gruppen



- 39 -



wobei die aufgeführten Gruppen, wie zuvor angegeben substituiert sein können.

5

Besonders bevorzugte Substituenten  $R^{20}$  der Gruppe A sind unabhängig voneinander Fluor, Chlor, Brom, Amino,  $CF_3$ , Methoxy und  $C_{1-3}$ -Alkyl.

Vorzugsweise ist die Gruppen A unsubstituiert oder mit  $R^{20}$ , wie angegeben,

10 monosubstituiert.

Bevorzugte Bedeutungen der Gruppe B gemäß einer ersten bevorzugten Ausführungsform sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Phenyl, Pyridyl, Thienyl und Furanyl.

Besonders bevorzugt bedeutet die Gruppe B Phenyl. Die Gruppe B in den angegebenen

15 Bedeutungen kann ein- oder mehrfach mit gleichen oder verschiedenen Resten  $R^{20}$ , eine Phenylgruppe zusätzlich auch einfach mit Nitro substituiert sein. Vorzugsweise ist die Gruppe B unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach substituiert, insbesondere unsubstituiert oder ein- oder zweifach substituiert. Im Falle einer Einfachsubstitution ist der Substituent vorzugsweise in para-Position zur Gruppe A.

Bevorzugte Substituenten  $R^{20}$  der Gruppe B sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Nitro,  $C_{1-4}$ -Alkyl, Hydroxy,  $CHF_2$ ,  $CHF_2-O-$ , Hydroxy- $C_{1-3}$ -alkyl,  $C_{1-4}$ -Alkoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy,  $C_{2-4}$ -Alkynyl, Carboxy,  $C_{1-4}$ -Alkoxycarbonyl-,  $\omega$ -( $C_{1-4}$ -Alkoxy)- $C_{1-3}$ -alkyl-,  $C_{1-4}$ -Alkoxy-carbonylamino-, Amino-,  $C_{1-4}$ -Alkyl-amino-, Di-( $C_{1-4}$ -alkyl)-amino-, Cyclo- $C_{3-6}$ -alkylenimino-, Aminocarbonyl-,  $C_{1-4}$ -Alkyl-amino-carbonyl- und Di-( $C_{1-4}$ -alkyl)-amino-carbonyl-.

Besonders bevorzugte Substituenten  $R^{20}$  der Gruppe B sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fluor, Chlor, Brom, Cyano,  $CF_3$ ,  $C_{1-3}$ -Alkyl,  $C_{1-4}$ -Alkoxy und Trifluormethoxy.

Ganz besonders bevorzugte Substituenten  $R^{20}$  der Gruppe B sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Chlor, Brom und Methoxy.

Gemäß einer zweiten Ausführungsform ist die Bedeutung der Gruppe B vorzugsweise ausgewählt aus  $C_{1-6}$ -Alkyl,  $C_{2-6}$ -Alkenyl,  $C_{2-6}$ -Alkynyl,  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl,  $C_{5-7}$ -Cycloalkenyl,  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl- $C_{1-3}$ -alkyl-,  $C_{3-7}$ -Cycloalkenyl- $C_{1-3}$ -alkyl-,  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl- $C_{1-3}$ -alkenyl-,  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl- $C_{1-3}$ -alkynyl-, wobei ein oder mehrere C-Atome in den zuvor für B genannten Gruppen ein- oder mehrfach mit Fluor substituiert sein können. In den cyclischen Gruppen gemäß der zuvor angeführten Ausführungsform können ein oder mehrere C-Atomen mit  $R^{20}$  substituiert sein.

Besonders bevorzugt sind gemäß dieser Ausführungsform die Gruppen  $C_{3-6}$ -Alkyl,  $C_{3-6}$ -Alkenyl,  $C_{3-6}$ -Alkynyl, Cyclopentyl, Cyclopentenyl, Cyclohexyl, Cyclohexenyl, Cycloheptyl, Cycloheptenyl, Cyclopentyl- $C_{1-3}$ -alkyl-, Cyclopentenyl- $C_{1-3}$ -alkyl-, Cyclohexyl- $C_{1-3}$ -alkyl-, Cyclohexenyl- $C_{1-3}$ -alkyl-, Cycloheptyl- $C_{1-3}$ -alkyl-, Cycloheptenyl- $C_{1-3}$ -alkyl-, wobei ein oder mehrere C-Atome in den zuvor für B genannten Gruppen ein- oder mehrfach mit Fluor substituiert sein können, und wobei in cyclischen Gruppen ein oder mehrere C-Atome mit gleichen oder verschiedenen  $R^{20}$  substituiert sein können.

Ganz besonders bevorzugt bedeutet B gemäß dieser zweiten Ausführungsform Cyclohexenyl, das unsubstituiert ist oder 1, 2 oder 3 gleiche oder verschiedene Substituenten  $R^{20}$ , insbesondere Methyl, aufweist.

Nachfolgend werden bevorzugte Definitionen weiterer erfindungsgemäßer Substituenten angegeben:

Bevorzugt weist der Substituent  $R^{13}$  eine der für  $R^{16}$  angegebenen Bedeutungen auf. Besonders bevorzugt bedeutet  $R^{13}$  H,  $C_{1-4}$ -Alkyl,  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl,  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl- $C_{1-3}$ -alkyl-,  $\omega$ -Hydroxy- $C_{2-3}$ -alkyl-,  $\omega$ -( $C_{1-4}$ -Alkoxy)- $C_{2-3}$ -alkyl-. Ganz besonders bevorzugt bedeutet  $R^{13}$  H oder  $C_{1-4}$ -Alkyl. Die zuvor angegebenen Alkylgruppen können einfach mit Cl oder ein- oder  
5 mehrfach mit F substituiert sein.

Bevorzugte Bedeutungen des Substituenten  $R^{15}$  sind H,  $C_{1-4}$ -Alkyl,  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl,  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl- $C_{1-3}$ -alkyl-, wobei, wie eingangs definiert, jeweils ein oder mehrere C-Atome zusätzlich ein- oder mehrfach mit F und/oder jeweils ein oder zwei C-Atome unabhängig  
10 voneinander zusätzlich einfach mit Cl oder Br substituiert sein können. Besonders bevorzugt bedeutet  $R^{15}$  H,  $CF_3$ , Methyl, Ethyl, Propyl oder Butyl.

Der Substituent  $R^{16}$  bedeutet vorzugsweise H,  $C_{1-4}$ -Alkyl,  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl,  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl- $C_{1-3}$ -alkyl-,  $\omega$ -Hydroxy- $C_{2-3}$ -alkyl- oder  $\omega$ -( $C_{1-4}$ -Alkoxy)- $C_{2-3}$ -alkyl-, wobei, wie eingangs definiert,  
15 jeweils ein oder mehrere C-Atome zusätzlich ein- oder mehrfach mit F und/oder jeweils ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander zusätzlich einfach mit Cl oder Br substituiert sein können. Besonders bevorzugt bedeutet  $R^{16}$  H,  $CF_3$ ,  $C_{1-3}$ -Alkyl,  $C_{3-6}$ -Cycloalkyl oder  $C_{3-6}$ -Cycloalkyl- $C_{1-3}$ -alkyl-.

20 Vorzugsweise weist der Substituent  $R^{17}$  eine der für  $R^{16}$  als bevorzugt angegebenen Bedeutungen auf oder bedeutet Phenyl, Phenyl- $C_{1-3}$ -alkyl, Pyridinyl oder  $C_{1-4}$ -Alkylcarbonyl. Besonders bevorzugt besitzt  $R^{17}$  eine der für  $R^{16}$  als bevorzugt angegebenen Bedeutungen.

Vorzugsweise bedeutet einer oder bedeuten beide der Substituenten  $R^{18}$  und  $R^{19}$  unabhängig  
25 voneinander Wasserstoff oder  $C_{1-4}$ -Alkyl, insbesondere Wasserstoff.

Der Substituent  $R^{20}$  bedeutet vorzugsweise Halogen, Hydroxy, Cyano,  $C_{1-4}$ -Alkyl,  $C_{2-4}$ -Alkenyl,  $C_{2-4}$ -Alkynyl,  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl,  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl- $C_{1-3}$ -alkyl-, Hydroxy- $C_{1-4}$ -alkyl,  $R^{22}$ - $C_{1-3}$ -alkyl oder eine der für  $R^{22}$  als bevorzugt angegebenen Bedeutungen, wobei, wie eingangs definiert,  
30 jeweils ein oder mehrere C-Atome zusätzlich ein- oder mehrfach mit F und/oder jeweils ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander zusätzlich einfach mit Cl oder Br substituiert sein können.

Besonders bevorzugte Bedeutungen der Gruppe  $R^{20}$  sind Halogen, Hydroxy, Cyano,  $C_{1-4}$ -Alkyl,  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl,  $C_{1-3}$ -Alkylcarbonyl und  $C_{1-4}$ -Alkoxy, wobei, wie eingangs definiert,  
35 jeweils ein oder mehrere C-Atome zusätzlich ein- oder mehrfach mit F und/oder jeweils ein

oder zwei C-Atome unabhängig voneinander zusätzlich einfach mit Cl oder Br substituiert sein können. Ganz besonders bevorzugt bedeutet  $R^{20}$  F, Cl, Br, I, OH, Cyano, Methyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, Acetyl, Methoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, Ethoxy, n-Propoxy oder iso-Propoxy.

5

Der Substituent  $R^{22}$  bedeutet vorzugsweise  $C_{1-4}$ -Alkoxy,  $C_{1-4}$ -Alkylthio, Carboxy,  $C_{1-4}$ -Alkylcarbonyl,  $C_{1-4}$ -Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl,  $C_{1-4}$ -Alkylaminocarbonyl, Di-( $C_{1-4}$ -alkyl)-aminocarbonyl,  $C_{1-4}$ -Alkyl-sulfonyl,  $C_{1-4}$ -Alkyl-sulfinyl,  $C_{1-4}$ -Alkyl-sulfonylamino-, Amino-,  $C_{1-4}$ -alkylamino-, Di-( $C_{1-4}$ -alkyl)-amino-,  $C_{1-4}$ -Alkyl-carbonyl-amino-, Hydroxy- $C_{1-3}$ -alkylaminocarbonyl, Aminocarbonylamino- oder  $C_{1-4}$ -Alkylaminocarbonyl-amino-, wobei, wie eingangs definiert, jeweils ein oder mehrere C-Atome zusätzlich ein- oder mehrfach mit F und/oder jeweils ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander zusätzlich einfach mit Cl oder Br substituiert sein können. Ganz besonders bevorzugte Bedeutungen von  $R^{22}$  sind  $C_{1-4}$ -Alkoxy,  $C_{1-3}$ -Alkylcarbonyl, Amino-,  $C_{1-4}$ -alkylamino-, Di-( $C_{1-4}$ -alkyl)-amino-, worin ein oder  
10 mehrere H-Atome durch Fluor ersetzt sein können.

15

Bevorzugte Bedeutungen der Gruppe  $R^{21}$  sind  $C_{1-4}$ -Alkyl,  $C_{1-4}$ -Alkylcarbonyl,  $C_{1-4}$ -Alkylsulfonyl-,  $-SO_2-NH_2$ ,  $-SO_2-NH-C_{1-3}$ -alkyl,  $-SO_2-N(C_{1-3}-alkyl)_2$  und Cyclo- $C_{3-6}$ -alkylenimino-sulfonyl-, wobei, wie eingangs definiert, jeweils ein oder mehrere C-Atome zusätzlich ein- oder mehrfach mit F und/oder jeweils ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander  
20 zusätzlich einfach mit Cl oder Br substituiert sein können. Ganz besonders bevorzugt bedeutet  $R^{21}$   $C_{1-4}$ -Alkyl oder  $CF_3$ .

25

Cy bedeutet vorzugsweise eine  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl-, insbesondere eine  $C_{3-6}$ -Cycloalkyl-Gruppe, eine  $C_{5-7}$ -Cycloalkenyl-Gruppe, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Aryl oder Heteroaryl, und wobei die zuvor genannten cyclischen Gruppen ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit gleichen oder verschiedenen Resten  $R^{20}$ , im Falle einer Phenylgruppe auch zusätzlich einfach mit Nitro, und/oder ein oder mehrere NH-Gruppen mit  $R^{21}$  substituiert sein können. Ganz besonders bevorzugte Bedeutungen der  
30 Gruppe Cy sind  $C_{3-6}$ -Cycloalkyl, Pyrrolidinyl und Piperidinyl, die wie angegeben substituiert sein können.

35

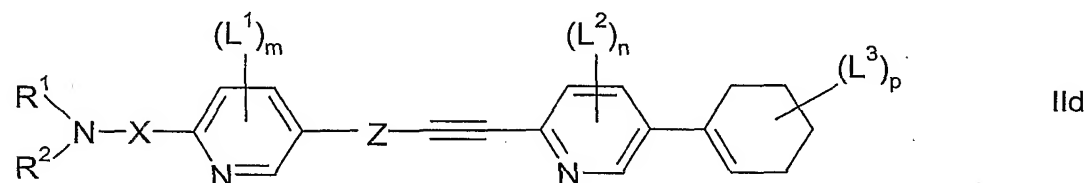
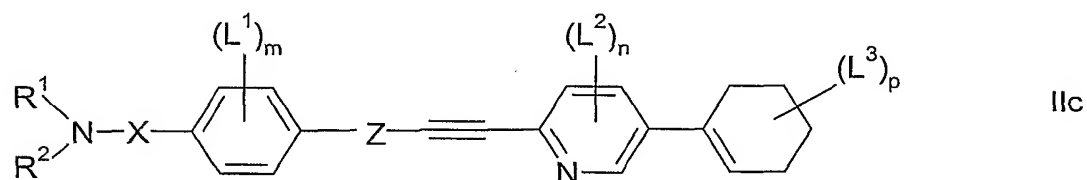
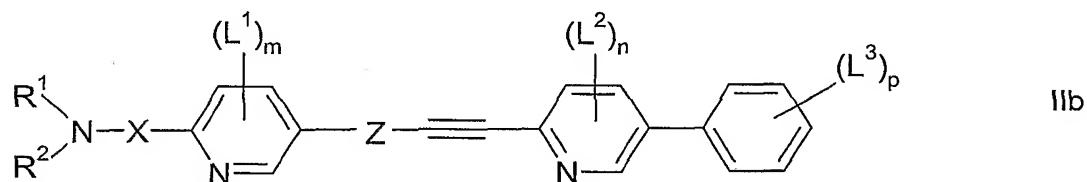
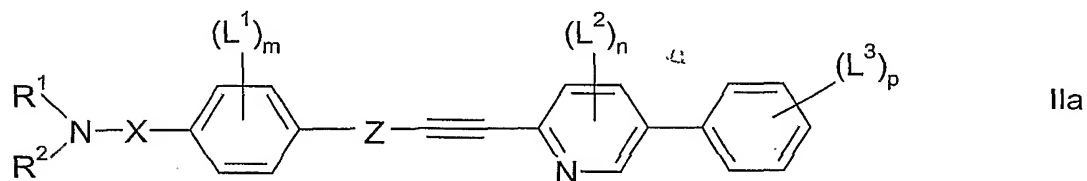
Der Begriff Aryl bedeutet vorzugsweise Phenyl oder Naphthyl, insbesondere Phenyl.

Der Begriff Heteroaryl umfasst vorzugsweise Pyridyl, Indolyl, Chinolyl und Benzoxazolyl.



Diejenigen erfindungsgemäßen Verbindungen sind bevorzugt, in denen eine oder mehrere der Gruppen, Reste, Substituenten und/oder Indizes eine der zuvor als bevorzugt angegebenen Bedeutungen aufweisen.

- 5 Besonders bevorzugte erfindungsgemäße Verbindungen können mit einer allgemeinen Formel IIa, IIb, IIc, IId, ganz besonders bevorzugt IIa und IIb,



beschrieben werden, in der

10

$R^1$ ,  $R^2$ , X und Z eine der zuvor genannten Bedeutungen besitzen und

$L^1$ ,  $L^2$ ,

$L^3$ , unabhängig voneinander eine der für  $R^{20}$  angegebenen Bedeutungen besitzen,

5

und

m, n,

p unabhängig voneinander die Werte 0, 1 oder 2, p auch den Wert 3, bedeuten.

Insbesondere bedeuten in den Formeln IIa, IIb, IIc und IId, vorzugsweise IIa und IIb,

Z eine Einfachbindung,

L<sup>1</sup> Fluor, Chlor, Brom, Cyano, C<sub>1-3</sub>-Alkyl, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy, C<sub>1-4</sub>-Alkoxycarbonyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro,

m 0 oder 1,

L<sup>2</sup> Fluor, Chlor, Brom, CN, Amino, CF<sub>3</sub>, Methoxy und C<sub>1-3</sub>-Alkyl,

n 0 oder 1,

L<sup>3</sup> unabhängig voneinander ausgewählt aus den Bedeutungen Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Nitro, C<sub>1-4</sub>-Alkyl, Hydroxy, ω-Hydroxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, C<sub>2-4</sub>-Alkynyl, Carboxy, C<sub>1-4</sub>-Alkoxycarbonyl-, ω-(C<sub>1-4</sub>-Alkoxy)-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonylamino-, Amino-, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-amino-, Di-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)-amino-, Cyclo-C<sub>3-6</sub>-alkylenimino-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-amino-carbonyl- oder Di-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)-amino-carbonyl-, besonders bevorzugt Fluor, Chlor, Brom, Cyano, CF<sub>3</sub>, C<sub>1-3</sub>-Alkyl, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy und Trifluormethoxy, mit der Maßgabe, dass ein Phenyl-Ring nur einfach mit Nitro substituiert sein kann, und

p 0, 1, 2 oder 3, insbesondere 1 oder 2.

Ganz besonders bevorzugt bedeuten in den Formeln IIa, IIb, IIc, IId, insbesondere IIa und IIb,

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> unabhängig voneinander C<sub>1-4</sub>-Alkyl, Hydroxy-C<sub>1-4</sub>-Alkyl, C<sub>3-5</sub>-Alkenyl, C<sub>3-5</sub>-Alkynyl, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl, Hydroxy-C<sub>3-7</sub>-cycloalkyl, Dihydroxy-C<sub>3-6</sub>-alkyl, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Tetrahydropyran-3-yl, Tetrahydropyran-4-yl, (Hydroxy-C<sub>3-7</sub>-cycloalkyl)-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, ω-(C<sub>1-4</sub>-Alkoxy)-C<sub>2-3</sub>-alkyl, Pyridyl oder Benzyl, wobei eine Alkyl-, Cycloalkyl- oder Cycloalkyl-alkylgruppe zusätzlich ein- oder zweifach mit Hydroxy und/oder Hydroxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl, und/oder ein- oder mehrfach mit F oder C<sub>1-3</sub>-Alkyl und/oder einfach mit CF<sub>3</sub>, Br, Cl oder CN substituiert sein kann, und wobei einer

oder beide, vorzugsweise einer der Reste  $R^1$  und  $R^2$  auch H. bedeuten kann, und wobei Phenyl- und Pyridyl-Ringe ein- oder mehrfach mit gleichen oder verschiedenen Resten  $R^{20}$ , Phenyl auch einfach mit Nitro substituiert sein können, oder

$R^1, R^2$  sind miteinander verbunden und bilden zusammen mit dem N-Atom, an das diese gebunden sind, eine heterocyclische Gruppe, die ausgewählt ist aus Pyrrolidin, Piperidin, 8-Aza-bicyclo[3.2.1]octan, Piperazin, worin die freie Imin-Funktion mit  $R^{13}$  substituiert ist, und Morpholin,

worin ein oder mehrere H-Atome durch gleiche oder verschiedene Reste  $R^{14}$  ersetzt sein können, und

wobei die zuvor definierte heterocyclische Gruppe über eine Einfachbindung mit einer carbo- oder heterocyclischen Gruppe Cy substituiert sein kann, wobei Cy ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl und Cyclo- $C_{3-6}$ -alkylenimino-, wobei Cy ein- oder mehrfach mit gleichen oder verschiedenen Resten  $R^{20}$  substituiert sein kann, wobei  $R^{20}$  wie zuvor definiert ist und vorzugsweise ausgewählt ist aus Fluor,  $CF_3$ ,  $C_{1-3}$ -Alkyl, Hydroxy- $C_{1-3}$ -alkyl und Hydroxy, und

$R^{14}$  ausgewählt ist aus F, Cl, Br,  $C_{1-4}$ -Alkyl, Hydroxy, Hydroxy- $C_{1-3}$ -alkyl,  $C_{1-4}$ -Alkoxy,  $\omega$ -( $C_{1-4}$ -Alkoxy)- $C_{1-3}$ -alkyl, Amino- $C_{1-3}$ -alkyl-,  $C_{1-4}$ -Alkyl-amino- $C_{1-3}$ -alkyl-,  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl-amino- $C_{1-3}$ -alkyl-, N-( $C_{3-7}$ -Cycloalkyl)-N-( $C_{1-4}$ -alkyl)-amino- $C_{1-3}$ -alkyl-, Di-( $C_{1-4}$ -alkyl)-amino- $C_{1-3}$ -alkyl-, Cyclo- $C_{3-6}$ -alkylenimino- $C_{1-3}$ -alkyl-, Aminocarbonyl und Pyridylamino, wobei in den genannten Bedeutungen jeweils ein oder mehrere C-Atome zusätzlich ein- oder mehrfach mit F und/oder jeweils ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander zusätzlich einfach mit Cl oder Br substituiert sein können und

X eine  $C_{2-4}$ -Alkylen-Brücke, die 1, 2 oder 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus  $C_{1-3}$ -Alkyl und Cyclopropyl aufweist, wobei zwei Alkyl-Substituenten unter Ausbildung einer  $C_{3-6}$ -Cycloalkyl-Gruppe miteinander verbunden sein können, oder

eine  $C_{2-3}$ -Alkylenoxy-Brücke, die 1, 2 oder 3 Substituenten unabhängig

voneinander ausgewählt aus  $C_{1-3}$ -Alkyl und Cyclopropyl aufweist, wobei zwei Alkyl-Substituenten unter Ausbildung einer  $C_{3-6}$ -Cycloalkyl-Gruppe miteinander verbunden sein können, oder

5 eine  $C_{2-3}$ -Alkylenimino-Brücke, bei der die Imino-Gruppe durch eine  $C_{1-4}$ -Alkyl-Gruppe substituiert sein kann, und bei der die Alkyleneinheit 1, 2 oder 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus  $C_{1-3}$ -Alkyl und Cyclopropyl aufweist, wobei zwei Alkyl-Gruppen unter Ausbildung einer  $C_{3-6}$ -Cycloalkyl-Gruppe oder falls eine Alkyl-Gruppe mit der Imino-Gruppe verbunden  
10 ist, auch unter Ausbildung einer Pyrrolidin- oder Piperidin-Gruppe miteinander verbunden sein können, oder

eine  $C_{3-4}$ -Alkenylen- oder  $C_{3-4}$ -Alkinylen-Brücke, die unsubstituiert ist oder 1, 2 oder 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus  $C_{1-3}$ -Alkyl und  
15 Cyclopropyl aufweist, wobei zwei Alkyl-Substituenten unter Ausbildung einer  $C_{3-6}$ -Cycloalkyl- oder  $C_{5-6}$ -Cycloalkenyl-Gruppe miteinander verbunden sein können.

Die in dem experimentellen Teil aufgeführten Verbindungen, einschließlich deren Tautomere,  
20 deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze, sind erfindungsgemäß bevorzugt.

Im folgenden werden Begriffe, die zuvor und nachfolgend zur Beschreibung der erfindungsgemäßen Verbindungen verwendet werden, näher definiert.

25 Die Bezeichnung Halogen bezeichnet ein Atom ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br und I, insbesondere F, Cl und Br.

Die Bezeichnung  $C_{1-n}$ -Alkyl, wobei n einen Wert von 3 bis 8 besitzt, bedeutet eine gesättigte,  
30 verzweigte oder unverzweigte Kohlenwasserstoffgruppe mit 1 bis n C-Atomen. Beispiele solcher Gruppen umfassen Methyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, Butyl, iso-Butyl, sec-Butyl, tert-Butyl, n-Pentyl, iso-Pentyl, neo-Pentyl, tert-Pentyl, n-Hexyl, iso-Hexyl, etc..

Die Bezeichnung  $C_{1-n}$ -Alkylen, wobei n einen Wert von 1 bis 8 besitzen kann, bedeutet eine  
35 gesättigte, verzweigte oder unverzweigte Kohlenwasserstoffbrücke mit 1 bis n C-Atomen. Beispiele solcher Gruppen umfassen Methylen ( $-CH_2-$ ), Ethylen ( $-CH_2-CH_2-$ ), 1-Methyl-ethylen

(-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-), 1,1-Dimethyl-ethylen (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), n-Prop-1,3-ylen (-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), 1-Methylprop-1,3-ylen (-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), 2-Methylprop-1,3-ylen (-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-), etc., sowie die entsprechenden spiegelbildlichen Formen.

- 5 Der Begriff C<sub>2-n</sub>-Alkenyl, wobei n einen Wert von 3 bis 6 besitzt, bezeichnet eine verzweigte oder unverzweigte Kohlenwasserstoffgruppe mit 2 bis n C-Atomen und einer C=C-Doppelbindung. Beispiele solcher Gruppen umfassen Vinyl, 1-Propenyl, 2-Propenyl, iso-Propenyl, 1-Butenyl, 2-Butenyl, 3-Butenyl, 2-Methyl-1-propenyl, 1-Pentenyl, 2-Pentenyl, 3-Pentenyl, 4-Pentenyl, 3-Methyl-2-butenyl, 1-Hexenyl, 2-Hexenyl, 3-Hexenyl, 4-Hexenyl-, 5-Hexenyl etc..

- Der Begriff C<sub>2-n</sub>-Alkynyl, wobei n einen Wert von 3 bis 6 besitzt, bezeichnet eine verzweigte oder unverzweigte Kohlenwasserstoffgruppe mit 2 bis n C-Atomen und einer C≡C-Dreifachbindung. Beispiele solcher Gruppen umfassen Ethinyl, 1-Propinyl, 2-Propinyl, iso-Propinyl, 1-Butinyl, 2-Butinyl, 3-Butinyl, 2-Methyl-1-propinyl, 1-Pentinyl, 2-Pentinyl, 3-Pentinyl, 4-Pentinyl, 3-Methyl-2-butinyl, 1-Hexinyl, 2-Hexinyl, 3-Hexinyl, 4-Hexinyl-, 5-Hexinyl etc..

- Der Begriff C<sub>1-n</sub>-Alkoxy bezeichnet eine C<sub>1-n</sub>-Alkyl-O-Gruppe, worin C<sub>1-n</sub>-Alkyl wie oben definiert ist. Beispiele solcher Gruppen umfassen Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, iso-Propoxy, n-Butoxy, iso-Butoxy, sec-Butoxy, tert-Butoxy, n-Pentoxy, iso-Pentoxy, neo-Pentoxy, tert-Pentoxy, n-Hexoxy, iso-Hexoxy etc..

- Der Begriff C<sub>1-n</sub>-Alkylthio bezeichnet eine C<sub>1-n</sub>-Alkyl-S-Gruppe, worin C<sub>1-n</sub>-Alkyl wie oben definiert ist. Beispiele solcher Gruppen umfassen Methylthio, Ethylthio, n-Propylthio, iso-Propylthio, n-Butylthio, iso-Butylthio, sec-Butylthio, tert-Butylthio, n-Pentylthio, iso-Pentylthio, neo-Pentylthio, tert-Pentylthio, n-Hexylthio, iso-Hexylthio, etc..

- Der Begriff C<sub>1-n</sub>-Alkylcarbonyl bezeichnet eine C<sub>1-n</sub>-Alkyl-C(=O)-Gruppe, worin C<sub>1-n</sub>-Alkyl wie oben definiert ist. Beispiele solcher Gruppen umfassen Methylcarbonyl, Ethylcarbonyl, n-Propylcarbonyl, iso-Propylcarbonyl, n-Butylcarbonyl, iso-Butylcarbonyl, sec-Butylcarbonyl, tert-Butylcarbonyl, n-Pentylcarbonyl, iso-Pentylcarbonyl, neo-Pentylcarbonyl, tert-Pentylcarbonyl, n-Hexylcarbonyl, iso-Hexylcarbonyl, etc..

- Der Begriff C<sub>3-n</sub>-Cycloalkyl bezeichnet eine gesättigte mono-, bi-, tri- oder spirocarbocyclische, vorzugsweise monocarbocyclische Gruppe mit 3 bis n C-Atomen. Beispiele solcher Gruppen umfassen Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl,

Cycloheptyl, Cyclooctyl, Cyclononyl, Cyclododecyl, Bicyclo[3.2.1.]octyl, Spiro[4.5]decyl, Norpinyll, Norbonyll, Norcaryl, Adamantyl, etc..

Der Begriff C<sub>5-n</sub>-Cycloalkenyl bezeichnet eine einfach ungesättigte mono-, bi-, tri- oder spirocarbocyclische, vorzugsweise monocarbocyclische Gruppe mit 5 bis n C-Atomen. Beispiele solcher Gruppen umfassen Cyclopentenyl, Cyclohexenyl, Cycloheptenyl, Cyclooctenyl, Cyclononenyl, etc..

Der Begriff C<sub>3-n</sub>-Cycloalkylcarbonyl bezeichnet eine C<sub>3-n</sub>-Cycloalkyl-C(=O)-Gruppe, worin C<sub>3-n</sub>-Cycloalkyl wie oben definiert ist.

Der Begriff Aryl bezeichnet ein carbocyclisches, aromatisches Ringsystem, wie beispielsweise Phenyl, Biphenyl, Naphthyl, Anthracenyl, Phenanthrenyl, Fluorenyl, Indenyl, Pentalenyl, Azulenyl, Biphenylenyl, etc.. Eine besonders bevorzugte Bedeutung von "Aryl" ist Phenyl.

Der Begriff Cyclo-C<sub>3-6</sub>-alkylenimino- bezeichnet einen 4- bis 7-gliedrigen Ring, der 3 bis 6 Methylen-Einheiten sowie eine Imino-Gruppe aufweist, wobei die Bindung zum Rest des Moleküls über die Imino-Gruppe erfolgt.

Der Begriff Cyclo-C<sub>3-6</sub>-alkylenimino-carbonyl bezeichnet einen zuvor definierten Cyclo-C<sub>3-6</sub>-alkylenimino-Ring, der über die Imino-Gruppe mit einer Carbonyl-Gruppe verbunden ist.

Der in dieser Anmeldung verwendete Begriff Heteroaryl bezeichnet ein heterocyclisches, aromatisches Ringsystem, das neben mindestens einem C-Atom ein oder mehrere Heteroatome ausgewählt aus N, O und/oder S umfasst. Beispiele solcher Gruppen sind Furanyl, Thiophenyl, Pyrrolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Imidazolyl, Isoxazolyl, Isothiazolyl, 1,2,3-Triazolyl, 1,3,5-Triazolyl, Pyranlyl, Pyridyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, 1,2,3-Triazinyl, 1,2,4-Triazinyl, 1,3,5-Triazinyl, 1,2,3-Oxadiazolyl, 1,2,4-Oxadiazolyl, 1,2,5-Oxadiazolyl, 1,3,4-Oxadiazolyl, 1,2,3-Thiadiazolyl, 1,2,4-Thiadiazolyl, 1,2,5-Thiadiazolyl, 1,3,4-Thiadiazolyl, Tetrazolyl, Thiadiazinyl, Indolyl, Isoindolyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl (Thianaphthenyl), Indazolyl, Benzimidazolyl, Benzthiazolyl, Benzisothiazolyl, Benzoxazolyl, Benzisoxazolyl, Purinyl, Chinazolinyl, Chinoxilinyll, Chinolinyl, Isochinolinyl, Chinoxalinyll, Naphthyridinyl, Pteridinyl, Carbazolyl, Azepinyl, Diazepinyl, Acridinyl, etc.. Der Begriff Heteroaryl umfasst auch die partiell hydrierten Vertreter heterocyclischer, aromatischer Ringsysteme, insbesondere der oben aufgeführten Ringsysteme. Beispiele solcher partiell hydrierten

Heterocyclen sind 2,3-Dihydrobenzofuranyl, Pyrolinyl, Pyrazolinyl, Indolinyl, Oxazolidinyl, Oxazolinyl, Oxazepinyl, etc.. Besonders bevorzugt bedeutet Heteroaryl ein heteroaromatisches mono- oder bicyclisches Ringsystem.

- 5    Begriffe, wie C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-n</sub>-alkyl, Aryl-C<sub>1-n</sub>-alkyl, Heteroaryl-C<sub>1-n</sub>-alkyl, etc. bezeichnen C<sub>1-n</sub>-Alkyl, wie oben definiert, das mit einer C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-, Aryl- oder Heteroaryl-Gruppe substituiert ist.

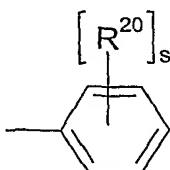
- 10   Manche der zuvor angeführten Begriffe können mehrfach in der Definition einer Formel oder Gruppe verwendet werden und besitzen jeweils unabhängig voneinander eine der angegebenen Bedeutungen. So können beispielsweise in der Gruppe Di-C<sub>1-4</sub>-alkyl-amino die beiden Alkylgruppen die gleiche oder verschiedene Bedeutungen aufweisen.

- 15   Der Begriff "ungesättigt", beispielsweise in "ungesättigte carbocyclische Gruppe" oder "ungesättigte heterocyclische Gruppe", wie er insbesondere in der Definition der Gruppe Cy verwendet wird, umfasst neben den einfach oder mehrfach ungesättigten Gruppen auch die entsprechenden vollständig ungesättigten Gruppen, insbesondere jedoch die ein- und zweifach ungesättigten Gruppen.

- 20   Der in dieser Anmeldung verwendete Begriff "gegebenenfalls substituiert" bedeutet, dass die so bezeichnete Gruppe entweder unsubstituiert oder ein- oder mehrfach mit den angegebenen Substituenten substituiert ist. Falls die betreffende Gruppe mehrfach substituiert ist, so können die Substituenten gleich oder verschieden sein.

- 25   Die vorstehend und nachfolgend verwendete Schreibweise, bei der in einer cyclischen Gruppe eine Bindung eines Substituenten zur Mitte dieser cyclischen Gruppe hin dargestellt ist, bedeutet, sofern nicht anders angegeben, dass dieser Substituent an jede freie, ein H-Atom tragende Position der cyclischen Gruppe gebunden sein kann.

So kann in dem Beispiel



der Substituent R<sup>20</sup> im Fall s = 1 an

- 0    jede der freien Positionen des Phenylrings gebunden sein; im Fall s = 2 können unabhängig voneinander ausgewählte Substituenten R<sup>20</sup> an unterschiedliche, freie Positionen des Phenylrings gebunden sein.

Das H-Atom einer vorhandenen Carboxygruppe oder ein an ein N-Atom gebundenes H-Atom (Imino- oder Amino-Gruppe) kann jeweils durch einen in-vivo abspaltbaren Rest ersetzt sein.

Unter einem von einem N-Atom in-vivo abspaltbaren Rest versteht man beispielsweise eine Hydroxygruppe, eine Acylgruppe wie die Benzoyl- oder Pyridinoylgruppe oder eine

- 5 C<sub>1-16</sub>-Alkanoylgruppe wie die Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Butanoyl-, Pentanoyl- oder Hexanoylgruppe, eine Allyloxycarbonylgruppe, eine C<sub>1-16</sub>-Alkoxycarbonylgruppe wie die Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Propoxycarbonyl-, Isopropoxycarbonyl-, Butoxycarbonyl-, tert.Butoxycarbonyl-, Pentoxycarbonyl-, Hexyloxycarbonyl-, Octyloxycarbonyl-, Nonyloxycarbonyl-, Decyloxycarbonyl-, Undecyloxycarbonyl-, Dodecyloxycarbonyl- oder
- 10 Hexadecyloxycarbonylgruppe, eine Phenyl-C<sub>1-6</sub>-alkoxycarbonylgruppe wie die Benzyloxycarbonyl-, Phenylethoxycarbonyl- oder Phenylpropoxycarbonylgruppe, eine C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfonyl-C<sub>2-4</sub>-alkoxycarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-C<sub>2-4</sub>-alkoxy-C<sub>2-4</sub>-alkoxycarbonyl- oder R<sub>e</sub>CO-O-(R<sub>f</sub>CR<sub>g</sub>)-O-CO-Gruppe, in der

- 15 R<sub>e</sub> eine C<sub>1-8</sub>-Alkyl-, C<sub>5-7</sub>-Cycloalkyl-, Phenyl- oder Phenyl- C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe,

R<sub>f</sub> ein Wasserstoffatom, eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, C<sub>5-7</sub>-Cycloalkyl- oder Phenylgruppe und

- R<sub>g</sub> ein Wasserstoffatom, eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder R<sub>e</sub>CO-O-(R<sub>f</sub>CR<sub>g</sub>)-O-Gruppe, in der R<sub>e</sub> bis
- 20 R<sub>g</sub> wie vorstehend erwähnt definiert sind, darstellen,

wobei zusätzlich für eine Aminogruppe die Phthalimidogruppe in Betracht kommt, wobei die vorstehend erwähnten Esterreste ebenfalls als in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe verwendet werden können.

- 25 Die zuvor beschriebenen Reste und Substituenten können in der beschriebenen Weise ein- oder mehrfach mit Fluor substituiert sein. Bevorzugte fluorierte Alkylreste sind Fluormethyl, Difluormethyl und Trifluormethyl. Bevorzugte fluorierte Alkoxyreste sind Fluormethoxy, Difluormethoxy und Trifluormethoxy. Bevorzugte fluorierte Alkylsulfinyl- und
- 30 Alkylsulfonylgruppen sind Trifluormethylsulfinyl und Trifluormethylsulfonyl.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I können Säuregruppen besitzen, hauptsächlich Carboxylgruppen, und/oder basische Gruppen wie z.B.

- Aminofunktionen. Verbindungen der allgemeinen Formel I können deshalb als innere Salze,
- 35 als Salze mit pharmazeutisch verwendbaren anorganischen Säuren wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Sulfonsäure oder organischen Säuren (wie beispielsweise



Maleinsäure, Fumarsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Essigsäure) oder als Salze mit pharmazeutisch verwendbaren Basen wie Alkali- oder Erdalkalimetallhydroxiden oder Carbonaten, Zink- oder Ammoniumhydroxiden oder organischen Aminen wie z.B. Diethylamin, Triethylamin, Triethanolamin u.a. vorliegen.

5

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind unter Anwendung im Prinzip bekannter Syntheseverfahren erhältlich. Bevorzugt werden die Verbindungen nach den nachfolgend näher erläuterten erfindungsgemäßen Herstellungsverfahren erhalten.

164

164

10 In den beiden nachfolgenden Reaktionsschemata A und B wird die Synthese der erfindungsgemäßen Verbindungen A.5 und B.5 dargestellt, wobei  $R^1$ ,  $R^2$ , X, Y, Z, W, A und B eine der zuvor beschriebenen Bedeutungen aufweisen. Hal bedeutet Chlor, Brom oder Iod, insbesondere Brom oder Iod, besonders bevorzugt Iod.

15 Gemäß Reaktionsschema A wird die Halogenverbindung A.1 mit der Alkinverbindung A.2 in einem molaren Verhältnis von etwa 1,5 : 1 bis 1 : 1,5 unter Schutzgasatmosphäre in Gegenwart eines geeigneten Palladium-Katalysators, einer geeigneten Base und Kupfer(I)iodid in einem geeigneten Lösungsmittel umgesetzt.

Eine hierbei bevorzugte Menge an Kupfer(I)iodid liegt im Bereich von 1 bis 15 mol%,

20 insbesondere von 5 bis 10 mol% bezogen auf das Edukt A.1.

Geeignete Palladium-Katalysatoren sind beispielsweise  $Pd(PPh_3)_4$ ,  $Pd_2(dba)_3$ ,  $Pd(OAc)_2$ ,  $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ ,  $Pd(CH_3CN)_2Cl_2$ ,  $Pd(dppf)Cl_2$ . Der Palladium-Katalysator wird vorzugsweise in einer Menge von 1 bis 15 mol%, insbesondere 5 bis 10 mol% bezogen auf das Edukt A.1 eingesetzt.

25 Geeignete Basen sind insbesondere Amine, wie beispielsweise Triethylamin oder Ethyldiisopropylamin, sowie  $Cs_2CO_3$ . Die Base wird vorzugsweise mindestens in equimolarer Menge bezogen auf das Edukt A.1, im Überschuss oder auch als Lösungsmittel eingesetzt. Des weiteren sind geeignete Lösungsmittel Dimethylformamid oder Ether, wie beispielsweise Tetrahydrofuran, einschließlich deren Gemische. Die Umsetzung erfolgt in einem Zeitraum

30 von etwa 2 bis 24 Stunden in einem Temperaturbereich von etwa 20 bis 90°C.

Die erhaltene Alkinverbindung A.3 wird direkt oder nach vorheriger Aufreinigung mit Methansulfonsäurechlorid zum Methansulfonat-Derivat A.4 umgesetzt. Die hierbei einzuhaltenden Reaktionsbedingungen sind dem Fachmann als solche bekannt. Vorteilhafte

35 Lösungsmittel sind halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie beispielsweise Dichlormethan. Geeignete Reaktionstemperaturen liegen üblicherweise in einem Bereich von 0 bis 30°C.

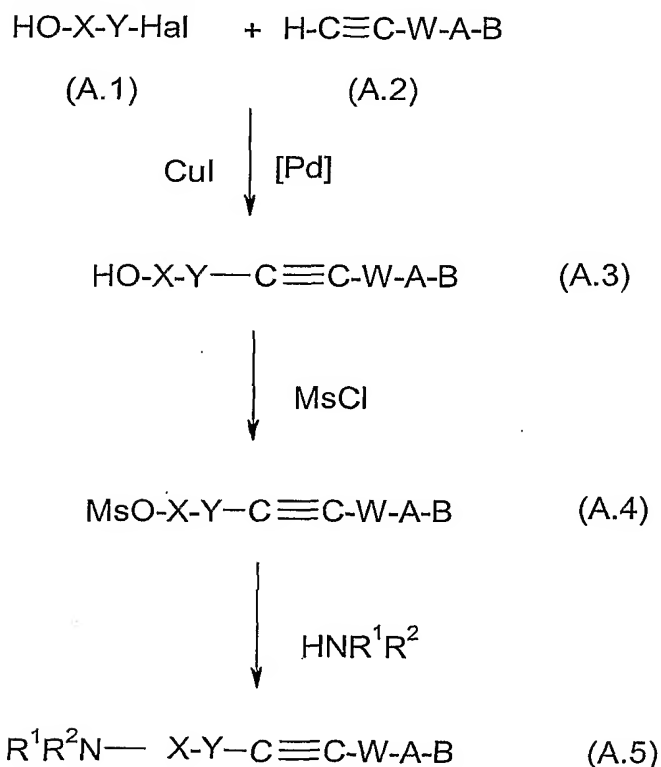
Die das Methansulfonat-Derivat A.4 enthaltende Reaktionslösung oder das aufgereinigte Methansulfonat-Derivat A.4, gelöst in einem geeigneten Lösungsmittel, wird mit einem Amin  $\text{H-NR}^1\text{R}^2$  zu dem Endprodukt A.5 umgesetzt und anschließend gegebenenfalls aufgereinigt.

- 5 Besitzt das Amin  $\text{H-NR}^1\text{R}^2$  eine weitere primäre oder sekundäre Aminfunktion, so wird diese vorteilhaft vorher mit einer Schutzgruppe versehen, die nach beendeter Reaktion unter Verwendung literaturbekannter Verfahren wieder abgespalten werden kann. Das so erhaltene Produkt kann beispielsweise durch Umsetzung mit einer entsprechenden Säure in die Salzform überführt werden. Ein hierbei bevorzugtes molares Verhältnis des Derivats A.4 zur
- 10 Aminverbindung liegt im Bereich von 1,5 : 1 bis 1 : 1,5. Geeignete Lösungsmittel sind Dimethylformamid oder Ether, wie beispielsweise Tetrahydrofuran, einschließlich deren Gemische.

Die Umsetzung zum Produkt A.5 erfolgt vorteilhaft in einem Temperaturbereich von etwa 20 bis 90°C.

15

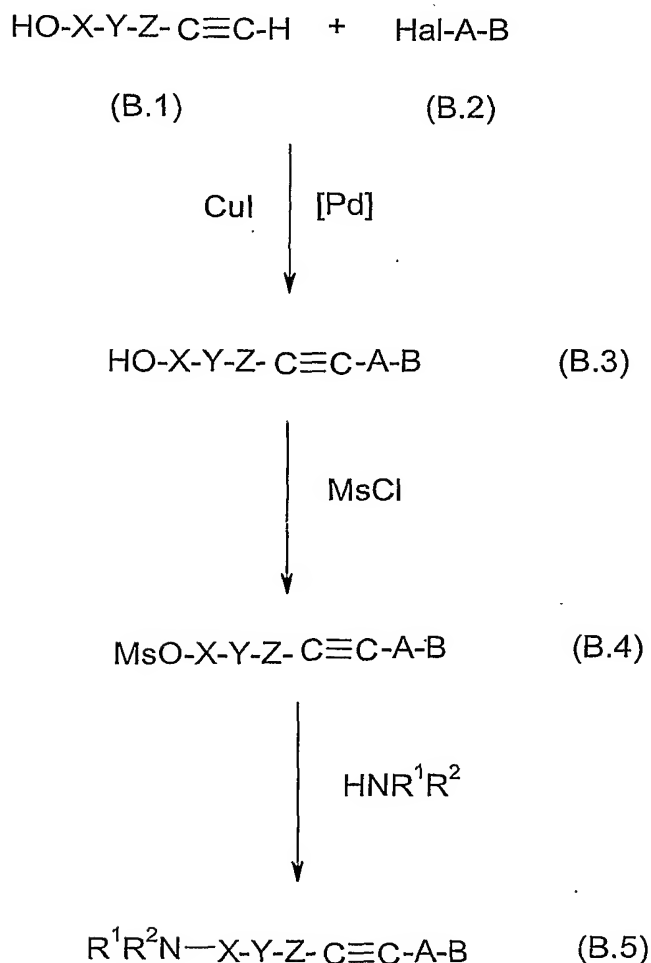
Reaktionsschema A:



- Gemäß Reaktionsschema B wird die Halogenverbindung B.2 mit der Alkinverbindung B.1 in
- 20 einem molaren Verhältnis von etwa 1,5 : 1 bis 1 : 1,5 unter Schutzgasatmosphäre in Gegenwart eines geeigneten Palladium-Katalysators, einer geeigneten Base und

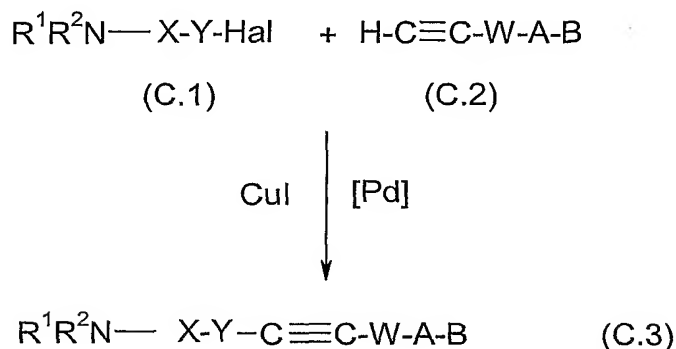
Kupfer(I)iodid in einem geeigneten Lösungsmittel umgesetzt. Angaben zu geeigneten Reaktionsbedingungen, einschließlich Katalysatoren, Basen und Lösungsmitteln, können den Erläuterungen zu Reaktionsschema A entnommen werden.

- 5 Die erhaltene Alkinverbindung B.3 wird direkt oder nach vorheriger Aufreinigung mit Methansulfonsäurechlorid zum Methansulfonat-Derivat B.4 umgesetzt. Die hierbei einzuhaltenden Reaktionsbedingungen sind wiederum dem zu Schema A Gesagtem zu entnehmen.
- 10 Die das Methansulfonat-Derivat B.4 enthaltende Reaktionslösung oder das aufgereinigte Methansulfonat-Derivat B.4, gelöst in einem geeigneten Lösungsmittel, wird mit einem Amin  $\text{H-NR}^1\text{R}^2$  zu dem Endprodukt B.5 umgesetzt und anschließend gegebenenfalls aufgereinigt. Auch hier finden die Ausführungen zu Schema A Anwendung.
- 15 Reaktionsschema B:



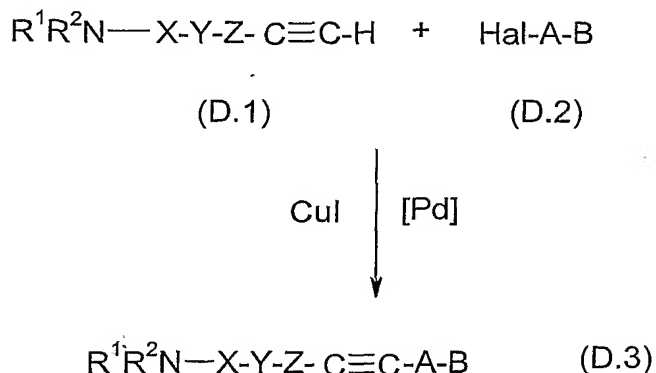
Gemäß dem weiteren Reaktionsschema C wird die Halogenverbindung C.1 mit der Alkinverbindung C.2 in einem molaren Verhältnis von etwa 1,5 : 1 bis 1 : 1,5 unter Schutzgasatmosphäre in Gegenwart eines geeigneten Palladium-Katalysators, einer geeigneten Base und Kupfer(I)iodid in einem geeigneten Lösungsmittel unmittelbar zu dem Produkt C.3 umgesetzt. Angaben zu geeigneten Reaktionsbedingungen, einschließlich Katalysatoren, Basen und Lösungsmitteln, können den Erläuterungen zu Reaktionsschema A entnommen werden.

Reaktionsschema C:



Eine hierzu alternative Synthese ist in dem Reaktionsschema D dargestellt. Hiernach wird die Halogenverbindung D.2 mit der Alkinverbindung D.1 in einem molaren Verhältnis von etwa 1,5 : 1 bis 1 : 1,5 unter Schutzgasatmosphäre in Gegenwart eines geeigneten Palladium-Katalysators, einer geeigneten Base und Kupfer(I)iodid in einem geeigneten Lösungsmittel unmittelbar zu dem Produkt D.3 umgesetzt. Auch hier sind die Angaben zu geeigneten Reaktionsbedingungen, einschließlich Katalysatoren, Basen und Lösungsmitteln, den Erläuterungen zu Reaktionsschema A zu entnehmen.

Reaktionsschema D:



- 5 Die Umsetzungen gemäß der Schemata A, B, C und D sind besonders vorteilhaft mit den entsprechenden Iod-Verbindungen A.1, B.2, C.1 bzw. D.2 durchzuführen. Für den Fall, dass Hal in den Verbindungen A.1, B.2, C.1 bzw. D.2 Brom bedeutet, ist es vorteilhaft diese zuvor in die entsprechende Iodverbindung zu überführen. Ein hierbei besonders vorteilhaftes
- 10 Verfahren ist die Aryl-Finkelstein-Reaktion (Klapars, Artis; Buchwald, Stephen L.. Copper-Catalyzed Halogen Exchange in Aryl Halides: An Aromatic Finkelstein Reaction. Journal of the American Chemical Society (2002), 124(50), 14844-14845). So kann beispielsweise die Halogenverbindung A.1, B.2, C.1 bzw. D.2 mit Natriumiodid in Gegenwart von *N,N'*-Dimethylethylendiamin und Kupfer(I)iodid in einem geeigneten Lösungsmittel zur entsprechenden
- 15 Iodverbindung umgesetzt werden. Ein hierbei vorteilhaftes molaren Verhältnis der Halogenverbindung zu Natriumiodid ist 1 : 1,8 bis 1 : 2,3. *N,N'*-Dimethyl-ethylendiamin wird vorteilhaft in einem molaren Verhältnis von 10 bis 30 mol% bezogen auf die Halogenverbindung A.1, B.2, C.1 bzw. D.2 eingesetzt. Bevorzugte Mengen an Kupfer(I)iodid liegen im Bereich von 5 bis 20 mol% bezogen auf die Halogenverbindung A.1, B.2, C.1 bzw.
- 20 D.2. Ein hierbei geeignetes Lösungsmittel ist beispielsweise 1,4-Dioxan. Geeignete Reaktionstemperaturen liegen im Bereich von etwa 20 bis 110°C. Die Umsetzung ist nach 2 bis 72 Stunden im wesentlichen beendet.
- 25 Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind vorteilhaft auch nach den in den nachfolgenden Beispielen beschriebenen Verfahren zugänglich, wobei diese hierzu auch mit dem Fachmann beispielsweise aus der Literatur bekannten Verfahren kombiniert werden können.
- 30 Stereoisomere Verbindungen der Formel (I) lassen sich prinzipiell nach üblichen Methoden trennen. Die Trennung der jeweiligen Diastereomeren gelingt auf Grund ihrer unterschiedlichen physikochemischen Eigenschaften, z.B. durch fraktionierte Kristallisation

aus geeigneten Lösemitteln, durch Hochdruckflüssigkeits- oder Säulenchromatographie unter Verwendung chiraler oder bevorzugt achiraler stationärer Phasen.

Die Trennung von unter die allgemeine Formel (I) fallenden Racematen gelingt beispielsweise durch HPLC an geeigneten chiralen stationären Phasen (z. B. Chiral AGP, Chiralpak AD). Racemate, die eine basische oder saure Funktion enthalten, lassen sich auch über die diastereomeren, optisch aktiven Salze trennen, die bei Umsetzung mit einer optisch aktiven Säure, beispielsweise (+)- oder (-)-Weinsäure, (+)- oder (-)-Diacetylweinsäure, (+)- oder (-)-Monomethyltartrat oder (+)-Camphersulfonsäure, bzw. einer optisch aktiven Base, beispielsweise mit (*R*)-(+)-1-Phenylethylamin, (*S*)-(-)-1-Phenylethylamin oder (*S*)-Brucin, entstehen.

Nach einem üblichen Verfahren zur Isomerentrennung wird das Racemat einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) mit einer der vorstehend angegebenen optisch aktiven Säuren bzw. Basen in äquimolarer Menge in einem Lösemittel umgesetzt und die erhaltenen kristallinen, diastereomeren, optisch aktiven Salze unter Ausnutzung ihrer verschiedenen Löslichkeit getrennt. Diese Umsetzung kann in jeder Art von Lösemitteln durchgeführt werden, solange sie einen ausreichenden Unterschied hinsichtlich der Löslichkeit der Salze aufweisen. Vorzugsweise werden Methanol, Ethanol oder deren Gemische, beispielsweise im Volumenverhältnis 50:50, verwendet. Sodann wird jedes der optisch aktiven Salze in Wasser gelöst, mit einer Base, wie Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat, oder mit einer geeigneten Säure, beispielsweise mit verdünnter Salzsäure oder wässriger Methansulfonsäure, vorsichtig neutralisiert und dadurch die entsprechende freie Verbindung in der (+)- oder (-)-Form erhalten.

Jeweils nur das (*R*)- oder (*S*)-Enantiomer bzw. ein Gemisch zweier optisch aktiver, unter die allgemeine Formel (I) fallender diastereomerer Verbindungen wird auch dadurch erhalten, dass man die oben beschriebenen Synthesen mit jeweils einer geeigneten (*R*)- bzw. (*S*)-konfigurierten Reaktionskomponente durchführt.

Wie vorstehend genannt, können die Verbindungen der Formel (I) in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung, in ihre physiologisch und pharmakologisch verträglichen Salze überführt werden. Diese Salze können einerseits als physiologisch und pharmakologisch verträgliche Säureadditionssalze der Verbindungen der Formel (I) mit anorganischen oder organischen Säuren vorliegen. Andererseits kann die Verbindung der Formel (I) im Falle von acidisch gebundenem Wasserstoff durch Umsetzung mit

anorganischen Basen auch in physiologisch und pharmakologisch verträgliche Salze mit Alkali- oder Erdalkalimetallkationen als Gegenion überführt werden. Zur Darstellung der Säureadditionssalze kommen beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Essigsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht. Ferner können Mischungen der vorgenannten Säuren eingesetzt werden. Zur Darstellung der Alkali- und Erdalkalimetallsalze der Verbindung der Formel (I) mit acidisch gebundenem Wasserstoff kommen vorzugsweise die Alkali- und Erdalkalihydroxide und -hydride in Betracht, wobei die Hydroxide und Hydride der Alkalimetalle, insbesondere des Natriums und Kaliums bevorzugt, Natrium- und Kaliumhydroxid besonders bevorzugt sind.

Die Verbindungen gemäß der vorliegenden Erfindung, einschließlich der physiologisch verträglichen Salze, besitzen eine Wirkung als Antagonisten des MCH-Rezeptors, insbesondere des MCH-1 Rezeptors, und zeigen gute Affinitäten in MCH-Rezeptorbindungsstudien. Pharmakologische Testsysteme für MCH-antagonistische Eigenschaften werden im nachfolgenden experimentellen Teil beschrieben.

Als Antagonisten des MCH-Rezeptors sind die erfindungsgemäßen Verbindungen vorteilhaft als pharmazeutische Wirkstoffe zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erscheinungen und/oder Krankheiten geeignet, die durch MCH verursacht werden oder mit MCH in einem anderen kausalen Zusammenhang stehen. Generell weisen die erfindungsgemäßen Verbindungen eine geringe Toxizität, eine gute orale Absorbierbarkeit und intracerebrale Transitivität, insbesondere Hirngängigkeit, auf.

Daher sind MCH-Antagonisten, die mindestens eine erfindungsgemäße Verbindung aufweisen, besonders bei Säugetieren, wie beispielsweise Ratten, Mäusen, Meerschweinchen, Hasen, Hunden, Katzen, Schafen, Pferden, Schweinen, Rindern, Affen sowie Menschen, zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erscheinungen und/oder Krankheiten, die durch MCH verursacht werden oder mit MCH in einem anderen kausalen Zusammenhang stehen, geeignet.

Krankheiten, die durch MCH verursacht werden oder mit MCH in einem anderen kausalen Zusammenhang stehen, sind insbesondere metabolische Störungen, wie beispielsweise Adipositas, und Essstörungen, wie beispielsweise Bulimie, einschließlich Bulimie nervosa. Die Indikation Adipositas umfasst vorallem exogener Adipositas, hyperinsulinärer Adipositas,

hyperplasmischer Adipositas, hyperphysealer Adipositas, hypoplasmischer Adipositas, hypothyroider Adipositas, hypothalamischer Adipositas, symptomatischer Adipositas, infantiler Adipositas, Oberkörperadipositas, alimentärer Adipositas, hypogonadaler Adipositas, zentraler Adipositas. Des weiteren sind in diesem Indikationsumfeld auch

5 Cachexia, Anorexie und Hyperphagia zu nennen.

Erfindungsgemäße Verbindungen können insbesondere geeignet sein, den Hunger zu reduzieren, Appetit zu zügeln, das Essverhalten zu kontrollieren und/oder ein Sättigungsgefühl hervorzurufen.

10 Darüber hinaus können zu den Krankheiten, die durch MCH verursacht werden oder mit MCH in einem anderen kausalen Zusammenhang stehen, auch Hyperlipidämie, Cellulitis, Fettakkumulation, maligne Mastocytose, systemische Mastocytose, emotionale Störungen, Affektivitätsstörungen, Depressionen, Angstzuständen, Schlafstörungen,

15 Fortpflanzungsstörungen, sexuellen Störungen, Gedächtnisstörungen, Epilepsie, Formen der Dementia und hormonelle Störungen zählen.

Erfindungsgemäße Verbindungen sind auch als Wirkstoffe zur Prophylaxe und/oder Behandlung weiterer Krankheiten und/oder Störungen, insbesondere solcher die mit

20 Adipositas einhergehen, wie beispielsweise von Diabetes, Diabetes mellitus, insbesondere Typ II Diabetes, Hyperglykämie, insbesondere chronischer Hyperglykämie, diabetischen Komplikationen, einschließlich diabetischer Retinopathie, diabetischer Neuropathie, diabetischer Nephropathie, etc., Insulin-Resistenz, pathologischer Glukosetoleranz, Encephalorrhagie, Herzinsuffizienz, Herzkreislauferkrankungen, insbesondere Arteriosklerose

25 und Bluthochdruck, Arthritis und Gonitis geeignet.

Erfindungsgemäße MCH Antagonisten und Formulierungen können vorteilhaft in Kombination mit einer alimentären Therapie, wie beispielsweise einer alimentären Diabetes-Therapie, und Übung eingesetzt werden.

30 Ein weiteres Indikationsgebiet, für das die erfindungsgemäßen Verbindungen vorteilhaft geeignet sind, ist die Prophylaxe und/oder Behandlung von Miktionsstörungen, wie beispielsweise Harninkontinenz, überaktiver Harnblase, Harndrang, Nykturie, Enuresis, wobei die überaktive Blase und der Harndrang mit oder nicht mit benigner Prostatahyperplasie in

35 Verbindung zu stehen brauchen.



Allgemein sind die erfindungsgemäßen Verbindungen potentiell geeignet, Abhängigkeiten, wie beispielsweise Alkohol- und/oder Nikotinabhängigkeit, und/oder Entzugssymptome, wie beispielsweise eine Gewichtszunahme bei der Nikotinentwöhnung von Rauchern, vorzubeugen und/oder zu behandeln. Unter "Abhängigkeit" wird hier allgemein ein  
5 unwiderstehlicher Drang, ein Suchtmittel einzunehmen und/oder bestimmte Handlungen auszuführen, insbesondere um entweder ein Gefühl des Wohlbefindens zu erzielen oder um Missempfindungen auszuschalten, verstanden. Insbesondere wird hier unter "Abhängigkeit" eine Suchtmittel-Abhängigkeit verstanden. Unter "Entzugssymptomen" werden hier allgemein Symptome verstanden, die beim Entzug von Suchtmitteln bei von einer oder mehreren  
10 solcher Suchtmitteln abhängigen Patienten auftreten oder auftreten können. Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind insbesondere potentiell als Wirkstoffe zur Reduzierung oder zum Beenden des Konsums von Tabak, zur Behandlung oder Vorbeugung einer Nikotin-Abhängigkeit und/oder zur Behandlung oder Vorbeugung von Nikotin Entzugssymptomen, zur Reduzierung des Verlangens nach Tabak und/oder Nikotin und  
15 allgemein als Mittel gegen das Rauchen geeignet. Weiterhin können die erfindungsgemäßen Verbindungen nützlich sein, um der bei der Nikotinentwöhnung von Rauchern typischen Gewichtszunahme vorzubeugen oder diese zumindest zu reduzieren. Die Substanzen können weiterhin als Wirkstoffe geeignet sein, die das Verlangen auf und/oder einen Rückfall in eine Abhängigkeit von Suchtmitteln verhindern oder zumindest reduzieren. Unter  
20 Suchtmittel werden insbesondere aber nicht ausschließlich psycho-motorisch aktive Substanzen, wie Betäubungsmittel oder Rauschdrogen, insbesondere Alkohol, Nikotin, Kokain, Amphetamin, Opiate, Benzodiazepine und Barbiturate verstanden.

Die zur Erzielung einer entsprechenden Wirkung erforderliche Dosierung beträgt  
25 zweckmäßigerweise bei intravenöser oder subcutaner Gabe 0,001 bis 30 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise 0,01 bis 5 mg/kg Körpergewicht, und bei oraler, nasaler oder inhalativer Gabe 0,01 bis 50 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise 0,1 bis 30 mg/kg Körpergewicht, jeweils einmal bis dreimal täglich.

30 Hierzu lassen sich die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen der allgemeinen Formel I, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen, wie sie nachfolgend näher beschrieben werden, zusammen mit einem oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z.B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser,  
35 Wasser/Äthanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyethylenglykol, Propylenglykol, Cetylstearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder

deren geeigneten Gemischen, in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Oblaten, Pulver, Granulate, Lösungen, Emulsionen, Sirupe, Inhalationsaerosole, Salben, Suppositorien einarbeiten.

- 5 Neben Arzneimitteln umfasst die Erfindung auch Zusammensetzungen, enthaltend mindestens eine erfindungsgemäße Alkin-Verbindung und/ oder ein erfindungsgemäßes Salz neben gegebenenfalls einem oder mehreren physiologisch verträglichen Hilfsstoffen. Solche Zusammensetzungen können beispielsweise auch Lebensmittel, die fest oder flüssig sein können, sein, in die die erfindungsgemäße Verbindung eingearbeitet ist.

10

Für die oben erwähnten Kombinationen kommen als weitere Wirksubstanzen insbesondere solche in Betracht, die beispielsweise die therapeutische Wirksamkeit eines erfindungsgemäßen MCH-Antagonisten im Hinblick auf eine der genannten Indikationen verstärken und/oder die eine Reduzierung der Dosierung eines erfindungsgemäßen MCH-Antagonisten erlauben. Vorzugsweise sind ein oder mehrere weiteren Wirksubstanzen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus

15

- Wirkstoffe zur Behandlung von Diabetes,
- Wirkstoffe zur Behandlung diabetischer Komplikationen,
- Wirkstoffe zur Behandlung von Adipositas, vorzugsweise andere als MCH-Antagonisten,
- 20 - Wirkstoffe zur Behandlung von Bluthochdruck,
- Wirkstoffe zur Behandlung von Hyperlipidemia, einschließlich Arteriosklerose,
- Wirkstoffe zur Behandlung von Dyslipidemia, einschließlich Arteriosklerose,
- Wirkstoffe zur Behandlung von Arthritis,
- Wirkstoffe zur Behandlung von Angstzuständen,
- 25 - Wirkstoffe zur Behandlung von Depressionen.

20

25

Nachfolgend werden die zuvor genannten Wirkstoffklassen anhand von Beispielen näher erläutert.

30

Beispiele von Wirkstoffen zur Behandlung von Diabetes sind Insulin Sensibilisatoren, Insulin Sekretionsbeschleuniger, Biguanide, Insuline,  $\alpha$ -Glucosidase Inhibitoren,  $\beta$ 3 Adreno Rezeptor Agonisten.

35

Insulin Sensibilisatoren umfassen Glitazone, insbesondere Pioglitazone und seine Salze (vorzugsweise Hydrochloride), Troglitazone, Rosiglitazone und seine Salze

(vorzugsweise Maleate), JTT-501, GI-262570, MCC-555, YM-440, DRF-2593, BM-13-1258, KRP-297, R-119702, GW-1929.

Insulin Sekretionsbeschleuniger umfassen Sulfonylharnstoffe, wie beispielsweise Tolbutamide, Chlorpropamide, Tolzamide, Acetohexamide, Glycocypramide und seine Ammonium-Salze, Glibenclamide, Gliclazide, Glimepiride. Weitere Beispiele von Insulin Sekretionsbeschleunigern sind Repaglinide, Nateglinide, Mitiglinide (KAD-1229), JTT-608.

Biguanide umfassen Metformin, Buformin, Phenformin.

Insuline umfassen aus Tieren, insbesondere Rindern oder Schweinen, gewonnene Insuline, halbsynthetische Human-Insuline, die enzymatisch aus tierisch gewonnenem Insulin synthetisiert werden, Human-Insulin, das gentechnologisch, beispielsweise aus Escherichia coli oder Hefen, erhalten wird. Ferner wird als Insulin Insulin-Zink (enthaltend 0,45 bis 0,9 Gewichtsprozent Zink) und Protamin-Insulin-Zink erhältlich aus Zinkchlorid, Protaminsulfat und Insulin, verstanden. Darüber hinaus kann Insulin aus Insulin-Fragmenten oder Derivaten (beispielsweise INS-1, etc.) erhalten werden.

Insulin kann auch unterschiedliche Arten umfassen, beispielsweise bezüglich der Eintrittszeit und Dauer der Wirkung ("ultra immediate action type", "immediate action type", "two phase type", "intermediate type", "prolonged action type", etc.), die in Abhängigkeit vom pathologischen Zustand der Patienten ausgewählt werden.

$\alpha$ -Glucosidase Inhibitoren umfassen Acarbose, Voglibose, Miglitol, Emiglitale.

$\beta$ 3 Adreno Rezeptor Agonisten umfassen AJ-9677, BMS-196085, SB-226552, AZ40140.

Andere als die zuvor genannten Wirkstoffe zur Behandlung von Diabetes umfassen Ergoset, Pramlintide, Leptin, BAY-27-9955 sowie Glykogen Phosphorylase Inhibitoren, Sorbitol Dehydrogenase Inhibitoren, Protein Tyrosin Phosphatase 1B Inhibitoren, Dipeptidyl Protease Inhibitoren, Glipizid, Glyburide.

Wirkstoffe zur Behandlung diabetischer Komplikationen umfassen beispielsweise Aldose Reduktase Inhibitoren, Glykations Inhibitoren, Protein Kinase C Inhibitoren, DPPIV Blocker, GLP-1 oder GLP-1 Analoge, SGLT-2 Inhibitoren.

- 5           Aldose Reduktase Inhibitoren sind beispielsweise Tolrestat, Epalrestat, Imirestat, Zenarestat, SNK-860, Zopolrestat, ARI-50i, AS-3201.

Ein Beispiel eines Glykations Inhibitors ist Pimagedine.

- 10          Protein Kinase C Inhibitoren sind beispielsweise NGF, LY-333531.

DPPIV Blocker sind beispielsweise LAF237 (Novartis), MK431 (Merck) sowie 815541, 823093 und 825964 (alle GlaxoSmithkline).

- 15          GLP-1 Analoge sind beispielsweise Liraglutide (NN2211) (NovoNordisk), CJC1131 (Conjuchem), Exenatide (Amlyin).

SGLT-2 Inhibitoren sind beispielsweise AVE-2268 (Aventis) und T-1095 (Tanabe, Johnson&Johnson).

- 20          Andere als die zuvor genannten Wirkstoffe zur Behandlung diabetischer Komplikationen umfassen Alprostadil, Thiapride Hydrochlorid, Cilostazol, Mexiletine Hydrochlorid, Ethyl eicosapentate, Memantine, Pimagedine (ALT-711).

- 25          Wirkstoffe zur Behandlung von Adipositas, vorzugsweise andere als MCH-Antagonisten, umfassen Lipase Inhibitoren und Anorektika.

Ein bevorzugtes Beispiel eines Lipase Inhibitors ist Orlistat.

- 30          Beispiele bevorzugter Anorektika sind Phentermin, Mazindol, Dexfenfluramine, Fluoxetine, Sibutramine, Baiamine, (S)-Sibutramine, SR-141716, NGD-95-1.

Andere als die zuvor genannten Wirkstoffe zur Behandlung von Adipositas umfassen Lipstatin.

- 35          Ferner werden für die Zwecke dieser Anmeldung zu der Wirkstoffgruppe der Anti-

Adipositas-Wirkstoffe auch die Anorektika gezählt, wobei die  $\beta_3$  Agonisten, thyromimetische Wirkstoffe und NPY Antagonisten hervorzuheben sind. Der Umfang der hierbei als bevorzugte Anti-Adipositas oder anorektische Wirkstoffe in Frage kommenden Substanzen wird durch folgende weitere Liste beispielhaft angegeben:

5 Phenylpropanolamin, Ephedrin, Pseudoephedrin, Phentermin, ein Cholecystokin-A (nachfolgend als CCK-A bezeichnet) Agonist, ein Monoamin Wiederaufnahme (reuptake)-Inhibitor (wie beispielsweise Sibutramine), ein sympathomimetischer Wirkstoff, ein serotonerger Wirkstoff (wie beispielsweise Dexfenfluramine, Fenfluramine, oder ein 5-HT<sub>2C</sub> Agonist wie BVT.933 oder APD356, oder Duloxetine),

10 ein Dopamin-Agonist (wie beispielsweise Bromocriptine oder Pramipexol), ein Melanocyten-stimulierender Hormonrezeptor Agonist oder Mimetikum, ein Analog zum Melanocyten-stimulierenden Hormon, ein Cannabinoid-Rezeptor Antagonist (Rimonabant, ACOMPLIA TM), ein MCH Antagonist, das OB Protein (nachfolgend als Leptin bezeichnet), ein Leptin Analog, ein Fettsäuresynthase (FAS) Antagonist, ein

15 Leptin Rezeptor Agonist, ein Galanin Antagonist, ein GI Lipase Inhibitor oder Verminderer (wie beispielsweise Orlistat). Weitere Anorektika umfassen Bombesin Agonisten, Dehydroepiandrosteron oder seine Analoga, Glucocorticoid Rezeptor Agonisten und Antagonisten, Orexin Rezeptor Antagonisten, Urocortin Bindungsprotein Antagonisten, Agonisten des Glukagon ähnlichen Peptid-1 Rezeptors, wie

20 beispielsweise Exendin, AC 2993, CJC-1131, ZP10 oder GRT0203Y, DPPIV Hemmer und ciliäre neurotrophe Faktoren, wie beispielsweise Axokine. Zudem sind in diesem Zusammenhang Therapieformen zu erwähnen, die durch Steigerung der Fettsäureoxidation in peripherem Gewebe zu Gewichtsverlust führen, wie beispielsweise Hemmer der Acetyl-CoA Carboxylase.

25 Wirkstoffe zur Behandlung von Bluthochdruck umfassen Inhibitoren des Angiotensin umwandelnden Enzyms, Kalzium Antagonisten, Kalium-Kanal Öffner, Angiotensin II Antagonisten.

30 Inhibitoren des Angiotensin umwandelnden Enzyms umfassen Captopril, Enalapril, Alacepril, Delapril (Hydrochloride), Lisinopril, Imidapril, Benazepril, Cilazapril, Temocapril, Trandolapril, Manidipine (Hydrochloride).

Beispiele von Kalzium Antagonisten sind Nifedipine, Amlodipine, Efonidipine,

35 Nicardipine.

Kalium-Kanal Öffner umfassen Levromakalim, L-27152, AL0671, NIP-121.

Angiotensin II Antagonisten umfassen Telmisartan, Losartan, Candesartan Cilexetil, Valsartan, Irbesartan, CS-866, E4177.

5

Wirkstoffe zur Behandlung von Hyperlipidemia, einschließlich Arteriosklerose, umfassen HMG-CoA Reduktase Inhibitoren, Fibrat-Verbindungen.

10

HMG-CoA Reduktase Inhibitoren umfassen Pravastatin, Simvastatin, Lovastatin, Atorvastatin, Fluvastatin, Lipantil, Cerivastatin, Itavastatin, ZD-4522 und deren Salze.

Fibrat-Verbindungen umfassen Bezafibrate, Clinofibrate, Clofibrate, Simfibrate.

15

Wirkstoffe zur Behandlung von Dyslipidemia, einschließlich Arteriosklerose, umfassen z.B. Medikamente die den HDL Spiegel erhöhen, wie z.B. Nikotinsäure und deren Derivate bzw. Zubereitungen, wie z.B. Niaspan, sowie Agonisten des Nikotinsäurerezeptors.

20

Wirkstoffe zur Behandlung von Arthritis umfassen NSAIDs (non-steroidal antiinflammatory drugs), insbesondere COX2-Inhibitoren, wie beispielsweise Meloxicam oder Ibuprofen.

Wirkstoffe zur Behandlung von Angstzuständen umfassen Chlordiazepoxide, Diazepam, Oxazolam, Medazepam, Cloxazolam, Bromazepam, Lorazepam, Alprazolam, Fludiazepam.

25

Wirkstoffe zur Behandlung von Depressionen umfassen Fluoxetine, Fluvoxamine, Imipramine, Paroxetine, Sertraline.

Die Dosis für diese Wirksubstanzen beträgt hierbei zweckmäßigerweise 1/5 der üblicherweise empfohlenen niedrigsten Dosierung bis zu 1/1 der normalerweise empfohlenen Dosierung.

30

In einer weiteren Ausführungsform betrifft die Erfindung auch die Verwendung mindestens einer erfindungsgemäßen Alkin-Verbindung und/ oder eines erfindungsgemäßen Salzes zur Beeinflussung des Essverhaltens eines Säugetiers. Diese Verwendung beruht insbesondere darauf, dass erfindungsgemäße Verbindungen geeignet sein können, den Hunger zu reduzieren, Appetit zu zügeln, das Essverhalten zu kontrollieren und/oder ein

35

Sättigungsgefühl hervorzurufen. Das Essverhalten wird vorteilhaft dahingehend beeinflusst, dass die Nahrungsaufnahme reduziert wird. Daher finden die erfindungsgemäßen

Verbindungen vorteilhaft Anwendung zur Reduzierung des Körpergewichts. Eine weitere erfindungsgemäße Verwendung ist das Verhindern einer Zunahme des Körpergewichts, beispielsweise in Menschen, die zuvor Maßnahmen zur Gewichtsreduzierung ergriffen hatten und anschließend an einer Beibehaltung des reduzierten Körpergewichts interessiert sind.

5 Gemäß dieser Ausführungsform handelt es sich vorzugsweise um eine nicht-therapeutische Verwendung. Solch eine nicht-therapeutische Verwendung kann eine kosmetische Anwendung, beispielsweise zur Veränderung der äußeren Erscheinung, oder eine Anwendung zur Verbesserung der Allgemeinbefindens sein. Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden vorzugsweise für Säugetiere, insbesondere Menschen, nicht-therapeutisch verwendet, die keine diagnostizierten Störungen des Essverhaltens, keine  
10 diagnostizierte Adipositas, Bulimie, Diabetes und/ oder keine diagnostizierten Miktionsstörungen, insbesondere Harninkontinenz aufweisen. Bevorzugt sind die erfindungsgemäßen Verbindungen zur nicht-therapeutischen Verwendung für Menschen geeignet, deren Körpergewichtsindex (BMI = body mass index), der als das in Kilogramm gemessene Körpergewicht geteilt durch die Körpergröße (in Metern) im Quadrat definiert ist,  
15 unterhalb des Wertes 30, insbesondere unterhalb 25, liegt.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

#### 20 Vorbemerkungen:

Für hergestellte Verbindungen liegen in der Regel IR-,  $^1\text{H}$ -NMR und/oder Massenspektren vor. Wenn nicht anders angegeben, werden  $R_f$ -Werte unter Verwendung von DC-Fertigplatten Kieselgel 60 F<sub>254</sub> (E. Merck, Darmstadt, Artikel-Nr. 1.05714) ohne Kammersättigung bestimmt. Die unter der Bezeichnung Alox ermittelten  $R_f$ -Werte werden  
25 unter Verwendung von DC-Fertigplatten Aluminiumoxid 60 F<sub>254</sub> (E. Merck, Darmstadt, Artikel-Nr. 1.05713) ohne Kammersättigung bestimmt. Zu chromatographischen Reinigungen wird Kieselgel der Firma Millipore (MATREX<sup>TM</sup>, 35-70 my) oder Alox (E. Merck, Darmstadt, Aluminiumoxid 90 standardisiert, 63-200  $\mu\text{m}$ , Artikel-Nr. 1.01097.9050) verwendet. Die bei den Fließmitteln angegebenen Verhältnisse beziehen sich auf Volumeneinheiten der  
30 jeweiligen Lösungsmittel. Die angegebenen Volumeneinheiten bei  $\text{NH}_3$ -Lösungen beziehen sich auf eine konzentrierte Lösung von  $\text{NH}_3$  in Wasser. Soweit nicht anders vermerkt sind die bei den Aufarbeitungen der Reaktionslösungen verwendeten Säure-, Basen- und Salzlösungen wässrige Systeme der angegebenen Konzentrationen. Die angegebenen HPLC-Daten werden unter nachstehend angeführten Parametern gemessen:

Analytische Säulen: Zorbax-Säule (Agilent Technologies), SB (Stable Bond) C18; 3.5 µm; 4.6 x 75 mm; Säulentemperatur: 30°C; Fluss: 0.8 mL / min; Injektionsvolumen: 5 µL; Detektion bei 254 nm (Methoden A, B und F)

5 Analytische Säulen: Zorbax-Säule (Agilent Technologies), Bonus RP C<sub>14</sub>; 3.5 µm; 4.6 x 75 mm; Säulentemperatur: 30°C; Fluss: 0.8 mL / min; Injektionsvolumen: 5 µL; Detektion bei 254 nm (Methoden C, D und E)

**Methode A:**

Zeit (min)	Volumenprozent Wasser (mit 0.1% Ameisensäure)	Volumenprozent Acetonitril (mit 0.1% Ameisensäure)
0	95	5
9	10	90
10	10	90
11	90	10

10

**Methode B:**

Zeit (min)	Volumenprozent Wasser (mit 0.1% Ameisensäure)	Volumenprozent Acetonitril (mit 0.1% Ameisensäure)
0	95	5
4	10	90
10	10	90
11	90	10

**Methode C:**

Zeit (min)	Volumenprozent Wasser (mit 0.1% Ameisensäure)	Volumenprozent Acetonitril (mit 0.1% Ameisensäure)
0	95	5
9	10	90
12	10	90
13	90	10

**Methode D:**

Zeit (min)	Volumenprozent Wasser (mit 0.1% Ameisensäure)	Volumenprozent Acetonitril (mit 0.1% Ameisensäure)
0	95	5
9	10	90



10	10	90
11	90	10

**Methode E:**

Zeit (min)	Volumenprozent Wasser (mit 0.1% Ameisensäure)	Volumenprozent Acetonitril (mit 0.1% Ameisensäure)
0	95	5
4	10	90
10	10	90
11	90	10

**Methode F:**

Zeit (min)	Volumenprozent Wasser (mit 0.1% Ameisensäure)	Volumenprozent Acetonitril (mit 0.1% Ameisensäure)
0	95	5
9	10	90
12	10	90
13	90	10

5

Präparative Säule: Zorbax-Säule (Agilent Technologies), SB (Stable Bond) - C18; 3.5 µm; 30 x 100 mm; Säulentemperatur: Raumtemperatur; Fluss: 30 mL / min; Detektion bei 254 nm.

Bei präparativen HPLC-Reinigungen werden in der Regel die gleichen Gradienten verwendet, die bei der Erhebung der analytischen HPLC-Daten benutzt wurden.

10 Die Sammlung der Produkte erfolgt massengesteuert, die Produkt enthaltenden Fraktionen werden vereinigt und gefriergetrocknet.

Chromatographische Reinigungen mit Hyperprep der Firma Thermohypersil, Darmstadt: Stationäre Phase HS C18; 8µM (Fließmittel A (Wasser+0.15% HCOOH), Fließmittel B (Methanol)).

15 Temperaturen werden in Grad Celsius (°C) angegeben; Zeiträume werden in der Regel in Minuten (min), Stunden (h) oder Tage (d) angegeben. Falls nähere Angaben zur Konfiguration fehlen, bleibt offen, ob es sich um reine Enantiomere handelt oder ob partielle oder gar völlige Racemisierung eingetreten ist.

20 Vorstehend und nachfolgend werden die folgenden Abkürzungen verwendet:

AcOH	Essigsäure
CDI	1,1'-Carbonyldiimidazol

	DCM	Dichlormethan
	DIAD	Diisopropylazodicarboxylat
	DIPE	Diisopropylether
	DMF	Dimethylformamid
5	dppf	1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen
	EtOAc	Essigsäureethylester
	konz.	konzentriert
	MeOH	Methanol
	PE	Petrolether
10	RT	Raumtemperatur
	TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid Trihydrat
	TBME	tert-Butylmethylether
	THF	Tetrahydrofuran
	→*	kennzeichnet die Bindungsstelle eines Restes

15

**Allgemeine Versuchsvorschrift I (Sonogashira Kupplungen)**

Unter Argonatmosphäre werden zu einer Lösung des Aryl- oder Heteroaryliodids oder -bromids (1.0 eq.) und des Alkins (1.05 eq.) in THF oder DMF nacheinander ein geeigneter  
20 Palladium-Katalysator (z.B.  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (5 mol%),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (5 mol%),  $\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})\text{Cl}_2$  (5 mol%) oder  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (5 bzw. 10 mol%)), eine geeignete Base (z.B. Cäsiumcarbonat (1.5 eq.) oder Triethylamin (1.5 eq.)) und  $\text{CuI}$  (5 bzw. 10 mol%) gegeben. Die Reaktionslösung wird zwischen 2-24 h bei RT bis 90°C gerührt, filtriert und das Lösungsmittel i.vac. entfernt. Die weitere Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie oder durch Aufreinigung mittels  
25 HPLC-MS.

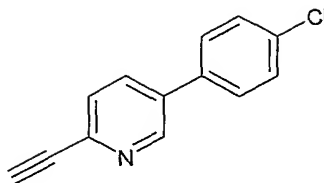
**Allgemeine Versuchsvorschrift II (Brom-Iod Austausch)**

Zu einer Lösung des Aryl- oder Heteroaryl bromids (1.0 eq.) in 1,4-Dioxan unter Argon werden nacheinander  $\text{NaI}$  (2.0 eq.),  $\text{N,N}'$ -Dimethyl-ethylendiamin (0.2 eq.) und  $\text{CuI}$  (0.1 eq.) gegeben.  
30 Die Reaktion wird 2-72 h bei RT bis 110°C gerührt und dann mit  $\text{NH}_3$  verdünnt. Die wässrige Phase wird mit DCM extrahiert, die organische Phase über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel i.vac. entfernt. Falls notwendig erfolgt die weitere Reinigung durch Säulenchromatographie.

**35 Baustein 1**

5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethinyl-pyridin

- 69 -



BS1a 5-Brom-2-[(tert-butyl-dimethyl-silanyl)-ethynyl]-pyridin

Unter Argonatmosphäre werden zu einer Lösung von 49.90 g (201.0 mmol) 2,5-Dibrompyridin und 43.0 mL (225.6 mmol) tert-Butyl-ethynyl-dimethyl-silan in 500 mL trockenem THF und 120 mL Triethylamin bei -7 °C 0.80 g (4.20 mmol) CuI und 2.90 g (4.13 mmol) Bis-triphenylphosphan-palladium(II)-chlorid zugegeben und das Gemisch 30 min bei 0 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird weitere 3.5 h bei RT gerührt, anschliessend filtriert und das Filtrat i. vac. eingeeengt. Der Rückstand wird in 1 L EtOAc gelöst, die organische Phase mit Wasser und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und i. vac. eingeeengt. Das Rohprodukt wird ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 59.5 g (quant. Ausbeute)

C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>BrNSi (M= 296.278)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 296/298 (Br) gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 296/298 (Br)

R<sub>F</sub>-Wert: 0.75 (Kieselgel, Cyc/EtOAc 8:1)

BS1b 2-[(tert-Butyl-dimethyl-silanyl)-ethynyl]-5-(4-chlor-phenyl)-pyridin

Zu einer Lösung von 59.5 g (201.0 mmol) 5-Brom-2-[(tert-butyl-dimethyl-silanyl)-ethynyl]-pyridin und 36.5 g (233.4 mmol) 4-Chlorphenylboronsäure in 600 mL 1,4-Dioxan werden 250 mL MeOH, 220 mL 2 N-Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung und 1.80 g (2.46 mmol) PdCl<sub>2</sub>(dppf) zugegeben und das Gemisch 1 h unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird i. vac. eingeeengt und mit EtOAc verdünnt. Die organische Phase wird mit Wasser und halbgesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und i. vac. eingeeengt. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Cyc/EtOAc 9:1) gereinigt.

Ausbeute: 38.5 g (58% d. Theorie)

C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>ClNSi (M= 327.923)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 328/330 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 328/330 (Cl)

R<sub>F</sub>-Wert: 0.60 (Kieselgel, Cyc/EtOAc 8:1)

BS1c 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethynyl-pyridin

Zu einer Lösung von 46.50 g (142.0 mmol) 2-[(tert-Butyl-dimethyl-silanyl)-ethynyl]-5-(4-chlor-phenyl)-pyridin in 1 L DCM werden bei RT 43.66 g (156.0 mmol) TBAF zugegeben und das Gemisch 2 h gerührt. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>

getrocknet und i. vac. eingengt. Der Rückstand wird mit DIPE verrührt, der Niederschlag abfiltriert und mit PE gewaschen.

Ausbeute: 26.0 g (86% d. Theorie)

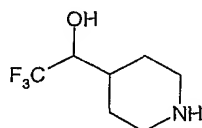
$C_{13}H_8ClN$  (M= 213.662)

5 ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 214/216 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 214/216 (Cl)

R<sub>F</sub>-Wert: 0.30 (Kieselgel, Cyc/EtOAc 4:1).

### Amin A1

2,2,2-Trifluor-1-piperidin-4-yl-ethanol



10

A1a 4-(2,2,2-Trifluor-1-hydroxy-ethyl)-piperidin-1-carbonsäure-benzylester

Zu einer Lösung von 7.42 g (30.0 mmol) 4-Formyl-piperidin-1-carbonsäure-benzylester in 120 mL THF werden 0.46 g (3.0 mmol) Cäsiumfluorid zugegeben, das Gemisch auf -10°C gekühlt, langsam 18.0 mL (36.0 mmol) Trimethyl-trifluormethyl-silan (2.5 M in THF) zugegeben, 1.5 h bei -10°C und 1.5 h bei RT gerührt. 120 mL 1 N HCl werden zugetropft und 1 h gerührt. Die organische Phase wird abgetrennt und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, Cyc/EtOAc 4:1) gereinigt.

15

Ausbeute: 4.15 g (44% d. Theorie)

20  $C_{15}H_{18}F_3NO_3$  (M= 317.304)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 318 gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 318

HPLC-MS: 8.3 min (Methode A).

A1b 2,2,2-Trifluor-1-piperidin-4-yl-ethanol

25 Eine Suspension von 3.11 g (9.80 mmol) 4-(2,2,2-Trifluor-1-hydroxy-ethyl)-piperidin-1-carbonsäure-benzylester und 300 mg 10% Pd/C in 30 mL MeOH wird bei RT und 3 bar Wasserstoffdruck 4 h hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat i.vac. eingengt.

Ausbeute: 1.82 g (quant. Ausbeute)

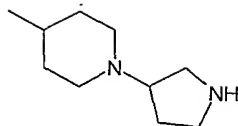
$C_7H_{12}F_3NO$  (M= 183.172)

30 ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 184 gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 184

R<sub>F</sub>-Wert: 0.20 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH<sub>3</sub> 50:50:5).

Amin A2

## 4-Methyl-1-pyrrolidin-3-yl-piperidin



## A2a 1-(1-Benzyl-pyrrolidin-3-yl)-4-methyl-piperidin

- 5 Zu einer Lösung von 6.0 mL (50.7 mmol) 4-Methylpiperidin und 8.14 mL (50.7 mmol) 1-Benzyl-pyrrolidin-3-on in 200 mL THF werden 13.0 g (61.5 mmol) Natriumtriacetoxyborhydrid und 2.37 mL (41.44 mmol) AcOH gegeben und die Reaktionslösung über Nacht bei RT gerührt. Zum Reaktionsgemisch wird gesättigte NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gegeben, erschöpfend mit EtOAc extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO<sub>4</sub> getrocknet.
- 10 Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, DCM/MeOH/NH<sub>3</sub> 90:10:1) gereinigt.

Ausbeute: 6.58 g (50% d. Theorie)

C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub> (M= 258.402)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 259 gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 259

- 15 R<sub>F</sub>-Wert: 0.45 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH<sub>3</sub> 90:10:1)

## A2b 4-Methyl-1-pyrrolidin-3-yl-piperidin

- Eine Lösung von 6.58 g (25.46 mmol) 1-(1-Benzyl-pyrrolidin-3-yl)-4-methyl-piperidin in 60 mL MeOH wird mit 0.6 g 10% Pd/C versetzt und bei RT und 4 bar bis zur theoretischen
- 20 Aufnahme an Wasserstoff hydriert (4 h). Der Katalysator wird abfiltriert, mit MeOH gewaschen und das Lösungsmittel i.vac. eingeengt.

Ausbeute: 3.09 g (72% d. Theorie)

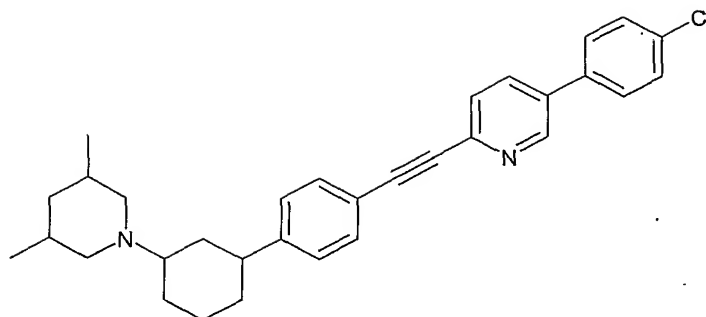
C<sub>10</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub> (M= 168.279)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 169 gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 169

- 25 Retentionszeit HPLC: 1.0 min (Methode A).

**Beispiel 1**

5-(4-Chlor-phenyl)-2-{4-[3-(3,5-dimethyl-piperidin-1-yl)-cyclohexyl]-phenylethynyl}-pyridin



1a 3-(4-Brom-phenyl)-cyclohex-2-enon

Zu einer Suspension aus 3.91 g (161 mmol) Magnesiumspänen und 3.80 g (16.1 mmol) 1,4-Dibrombenzol in 700 mL Diethylether wird ca. 0.1 mL Dibromethan gegeben und auf 35°C erwärmt. Dann wird das restliche 1,4-Dibrombenzol (34.2 g, 144.9 mmol) in 400 mL Ether langsam zugetropft und die Reaktion 1 h unter Rückfluss gekocht. 16.1 g (128 mmol) 3-Methoxy-cyclohex-2-enon in 25 mL Diethylether wird langsam zugetropft und die Reaktionsmischung wird 1h bei RT gerührt, bevor sie auf 1000 mL 1 M Schwefelsäure gegeben wird. Die wässrige Phase wird dreimal mit TBME extrahiert. Die organische Phase wird zweimal mit je 500 mL Wasser gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Filtration über Aktivkohle wird das Lösungsmittel i.vac. entfernt. Weitere Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (PE nach PE/EtOAc 7:3).

Ausbeute: 15.7 g (40.4 % d. Theorie)

C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>BrO (M= 251.100)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 251/253 (Br) gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 251/253 (Br)

R<sub>F</sub>-Wert: 0.25 (Kieselgel, PE/EtOAc 8:2).

1b 3-(4-Brom-phenyl)-cyclohexanol

Zu einer Lösung von 1.76 g (7.00 mmol) 3-(4-Brom-phenyl)-cyclohex-2-enon in 50 mL THF wird bei -5°C 7.00 mL (7.00 mmol) einer 1 M Lithiumaluminiumhydrid-Lösung in THF zugetropft. Die Reaktionslösung wird auf RT erwärmt. Nach Aufarbeitung nach der Fieser/Fieser-Methode und Filtration wird die organische Phase über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Filtration über Aktivkohle wird das Lösungsmittel i.vac. entfernt und das Rohprodukt ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 1.70 g (95.0 % d. Theorie)

C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>BrO (M= 255.200)

ber.: Molpeak (M-H<sub>2</sub>O): 236/238 (Br) gef.: Molpeak (M-H<sub>2</sub>O): 236/238 (Br)

R<sub>F</sub>-Wert: 0.57 (Kieselgel, PE/EtOAc 6:4).

## 1c 3-(4-Iod-phenyl)-cyclohexanol

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift II aus 3-(4-Brom-phenyl)-cyclohexanol (1.90 g, 7.45 mmol).

Ausbeute: 2.10 g (93.3 % d. Theorie)

5  $C_{12}H_{15}IO$  (M= 302.151)

ber.: Molpeak (M)<sup>+</sup>: 302            gef.: Molpeak (M)<sup>+</sup>: 302

R<sub>F</sub>-Wert: 0.60 (Kieselgel, PE/EtOAc 6:4).

## 1d 3-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenyl}-cyclohexanol

10 Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 3-(4-Iod-phenyl)-cyclohexanol (755 mg, 2.50 mmol) und 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethynyl-pyridin (534 mg, 2.50 mmol).

Ausbeute: 520 mg (53.6 % d. Theorie)

$C_{25}H_{22}ClNO$  (M= 387.901)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 388/390 (Cl)    gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 388/390 (Cl)

15 R<sub>F</sub>-Wert: 0.07 (Kieselgel, PE/EtOAc 8:2).

## 1e Methansulfonsäure-3-{4-[5-(4-chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenyl}-cyclohexylester

20 Zu einer Lösung von 520 mg (1.34 mmol) 3-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenyl}-cyclohexanol in 20 mL DCM werden bei 0°C 0.22 mL Pyridin (2.70 mmol) und 0.21 mL (2.68 mmol) Methansulfonsäurechlorid gegeben. Die Reaktionslösung wird 2 h bei RT gerührt und ein Umsatz von 10% detektiert. Weitere 1.21 mL (15.44 mmol) Methansulfonsäurechlorid und 0.5 mL (6.22 mmol) Pyridin werden hinzugegeben. Nach vollständiger Umsetzung wird mit Wasser versetzt und die organische Phase mit verdünnter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen. Die  
25 organische Phase wird über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und nach Filtration über Aktivkohle wird das Lösungsmittel i.vac. entfernt. Weitere Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (DCM/EtOAc 8:2).

Ausbeute: 300 mg (48.0 % d. Theorie)

$C_{26}H_{24}ClNO_3S$  (M= 465.992)

30 ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 466/468 (Cl)    gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 466/468 (Cl)

R<sub>F</sub>-Wert: 0.90 (Kieselgel, DCM/EtOAc 9:1).

## 1f 5-(4-Chlor-phenyl)-2-{4-[3-(3,5-dimethyl-piperidin-1-yl)-cyclohexyl]-phenylethynyl}-pyridin

Zu einer Lösung von 100 mg (0.21 mmol) Methansulfonsäure-3-{4-[5-(4-chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenyl}-cyclohexylester in 2.0 mL DMF werden 119 mg (1.05 mmol) 3,5-Dimethylpiperidin gegeben und die Reaktionslösung wird bei 60°C über Nacht gerührt und weitere 8 h bei 90°C. Die Reaktionsmischung wird auf -10°C abgekühlt und nach Filtration wird der Rückstand mit TBME verrührt.

Ausbeute: 8.5 mg (8.0 % d. Theorie)

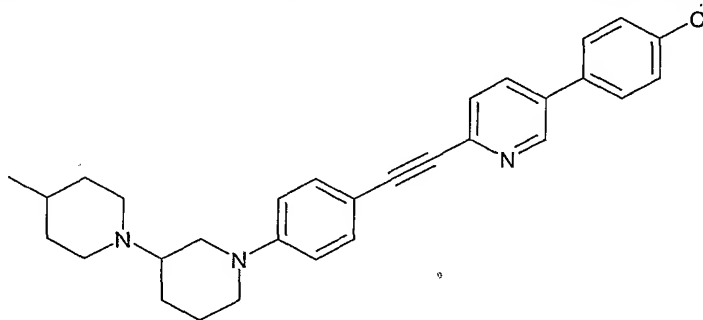
$C_{32}H_{35}ClN_2$  (M= 483.086)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 483/485 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 388/390 (Cl)

R<sub>F</sub>-Wert: 0.47 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH<sub>3</sub> 8:2).

## Beispiel 2

1'-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenyl}-4-methyl-[1,3']bipiperidinyll



2a 1'-Benzyl-4-methyl-[1,3']bipiperidinyll

Zu einer Lösung von 1.78 mL (15.0 mmol) 4-Methylpiperidin und 3.66 g (15.0 mmol) N-Benzylpiperidin-3-on Hydrochlorid Hydrat in 100 mL THF werden 3.82 g (18.0 mmol) NaBH(OAc)<sub>3</sub> gegeben und die Lösung mit Eisessig leicht sauer gestellt. Die Reaktionslösung wird über Nacht bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird i.vac. entfernt und der Rückstand mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung versetzt. Die wässrige Phase wird zweimal mit EtOAc extrahiert und die organische Phase mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel i.vac. entfernt. Weitere Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (DCM nach DCM/MeOH 8:2).

Ausbeute: 500 mg (12.2 % d. Theorie)

$C_{18}H_{28}N_2$  (M= 272.428)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 273 gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 273

R<sub>F</sub>-Wert: 0.18 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH<sub>3</sub> 9:1:0.1).

2b 4-Methyl-[1,3']bipiperidinyll



Eine Lösung von 500 mg (1.84 mmol) 1'-Benzyl-4-methyl-[1,3']bipiperidinyI in 25 mL Methanol wird mit 100 mg 10% Pd(OH)<sub>2</sub> versetzt und im Autoklaven bei RT und 3 bar H<sub>2</sub> bis zur theoretischen Aufnahme an Wasserstoff hydriert. Der Katalysator wird abgesaugt und das Filtrat eingedampft. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt.

5 Ausbeute: 0.35 g (99.4% d. Theorie; Gehalt 95%)

C<sub>11</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub> (M= 182.306)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 183      gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 183

R<sub>F</sub>-Wert: 0.08 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH<sub>3</sub> 9:1:0.1).

10 2c 1'-(4-Brom-phenyl)-4-methyl-[1,3']bipiperidinyI

Zu einer Lösung von 350 mg (1.92 mmol) 4-Methyl-[1,3']bipiperidinyI in 2.0 mL Isopropanol in einer Argonatmosphäre werden 566 mg (2.00 mmol) 4-Bromiodbenzol, 7.6 mg (0.04 mmol) CuI, 849 mg (4.00 mmol) Kaliumphosphat und 248 mg (4.00 mmol) Ethan-1,2-diol gegeben. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei 80°C gerührt und dann mit 100 mL EtOAc versetzt. Die organische Phase wird zweimal mit 5% NH<sub>3</sub>-Lösung extrahiert und die wässrige Phase einmal mit 30 mL EtOAc. Die organische Phase wird über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel i.vac. entfernt. Weitere Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (DCM nach DCM/MeOH/NH<sub>3</sub> 9:1:0.1).

15 Ausbeute: 100 mg (15.4 % d. Theorie)

20 C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>BrN<sub>2</sub> (M= 337.298)

R<sub>F</sub>-Wert: 0.68 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH<sub>3</sub> 9:1:0.1)

Retentionszeit HPLC: 4.52 min (Methode B).

2d 1'-(4-Iod-phenyl)-4-methyl-[1,3']bipiperidinyI

25 Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift II aus 1'-(4-Brom-phenyl)-4-methyl-[1,3']bipiperidinyI (100 mg, 0.30 mmol).

Ausbeute: 120 mg (100 % d. Theorie; 95% Gehalt)

C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>IN<sub>2</sub> (M= 384.298)

ber.: Molpeak (M)<sup>+</sup>: 385      gef.: Molpeak (M)<sup>+</sup>: 385

30 Retentionszeit HPLC: 4.64 min (Methode B).

2e 1'-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenyl}-4-methyl-[1,3']bipiperidinyI

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 1'-(4-Iod-phenyl)-4-methyl-[1,3']bipiperidinyI (120 mg, 0.30 mmol) und 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethynyl-pyridin (69 mg, 0.30 mmol).

35 Ausbeute: 50 mg (36.0 % d. Theorie)

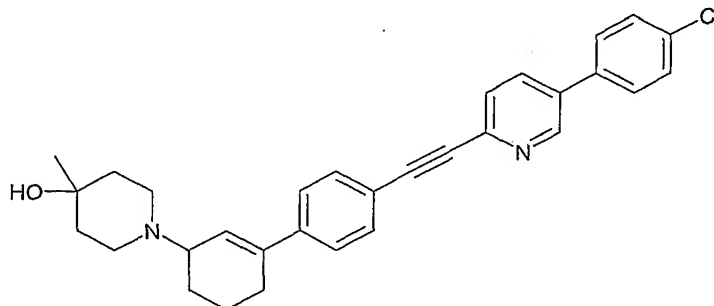
$C_{30}H_{32}ClN_3$  (M= 470.048)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 470/472 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 470/472 (Cl)

R<sub>F</sub>-Wert: 0.28 (Kieselgel, DCM/MeOH 9:1).

### 5 Beispiel 3.1

1-(3-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenyl}-cyclohex-2-enyl)-4-methyl-piperidin-4-ol



#### 3.1a 3-(4-Brom-phenyl)-cyclohex-2-enol

- 10 Zu einer Lösung von 10.0 g (39.8 mmol) 3-(4-Brom-phenyl)-cyclohex-2-en-on (siehe 1a) in 500 mL MeOH werden bei 0°C portionenweise 3.00 g (79.4 mmol) Natriumborhydrid zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird auf RT aufgewärmt und 1 h bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wird auf 150 mL 10% Ammoniumchlorid-Lösung gegeben, so dass die Temperatur 10°C nicht übersteigt. Die wässrige Phase wird erschöpfend mit DIPE extrahiert
- 15 und die vereinigten organischen Extrakte werden dreimal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel i.vac. entfernt. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 9.5 g (94.2 % d. Theorie)

$C_{12}H_{13}BrO$  (M= 253.135)

- 20 ber.: Molpeak (M+H-H<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>: 235/237 (Br) gef.: Molpeak (M+H-H<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>: 235/237 (Br)

R<sub>F</sub>-Wert: 0.65 (Kieselgel, DCM/MeOH 9:1).

#### 3.1b 3-(4-Iod-phenyl)-cyclohex-2-enol

- Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift II aus 3-(4-Brom-phenyl)-cyclohex-2-enol
- 25 (10.8 g, 42.7 mmol).

Ausbeute: 9.80 g (76.5 % d. Theorie)

$C_{12}H_{13}IO$  (M= 300.135)

R<sub>F</sub>-Wert: 0.40 (Kieselgel, PE/EtOAc 6:4).

- 30 3.1c 1-[3-(4-Iod-phenyl)-cyclohex-2-enyl]-4-methyl-piperidin-4-ol

Zu einer Lösung von 600 mg (2.00 mmol) 3-(4-Iod-phenyl)-cyclohex-2-enol in 20 mL TBME werden bei -10°C 0.20 mL (2.13 mmol) Phosphortribromid in 5.0 mL TBME zugegeben. Die Reaktionslösung wird 2 h bei -10°C gerührt, mit 50 mL Eiswasser versetzt und mit verdünnter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung alkalisch gestellt. Die organische Phase wird in der Kälte über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und sofort werden 461 mg (4.00 mmol) 4-Methyl-piperidin-4-ol zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird auf RT erwärmt und dann dreimal mit 5% Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel i.vac. entfernt. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt.

10 Ausbeute: 500 mg (62.9 % d. Theorie)

C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>INO (M= 397.294)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 398      gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 398

Retentionszeit HPLC: 4.50 min (Methode B).

15 3.1d 1-(3-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenyl}-cyclohex-2-enyl)-4-methyl-piperidin-4-ol

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 1-[3-(4-Iod-phenyl)-cyclohex-2-enyl]-4-methyl-piperidin-4-ol (397 mg, 1.00 mmol) und 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethinyl-pyridin (214 mg, 1.00 mmol).

20 Ausbeute: 5.0 mg (1.0 % d. Theorie)

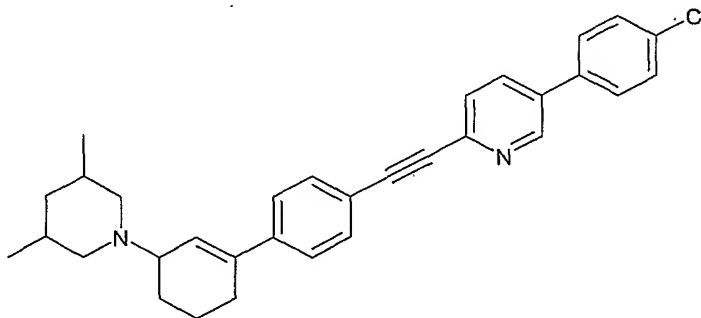
C<sub>31</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>2</sub>O (M= 483.043)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 483/485 (Cl)      gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 483/485 (Cl)

Retentionszeit HPLC: 8.4 min (Methode A).

## 25 Beispiel 3.2

5-(4-Chlor-phenyl)-2-{4-[3-(3,5-dimethyl-piperidin-1-yl)-cyclohex-1-enyl]-phenyl-ethinyl}-pyridin



3.2a 1-[3-(4-Iod-phenyl)-cyclohex-2-enyl]-3,5-dimethyl-piperidin

Analog Beispiel 3.1c wird aus 600 mg (2.00 mmol) 3-(4-Iod-phenyl)-cyclohex-2-enol und 1.20 g (10.6 mmol) 3,5-Dimethylpiperidin das Produkt erhalten.

Ausbeute: 500 mg (63.2 % d. Theorie)

$C_{19}H_{26}IN$  (M= 395.321)

5 ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 396 gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 396

Retentionszeit HPLC: 5.4 min (Methode B).

3.2b 5-(4-Chlor-phenyl)-2-{4-[3-(3,5-dimethyl-piperidin-1-yl)-cyclohex-1-enyl]-phenyl}-ethinyl]-pyridin

10 Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 1-[3-(4-Iod-phenyl)-cyclohex-2-enyl]-3,5-dimethyl-piperidin (395 mg, 1.00 mmol) und 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethinyl-pyridin (214 mg, 1.00 mmol).

Ausbeute: 310 mg (64 % d. Theorie)

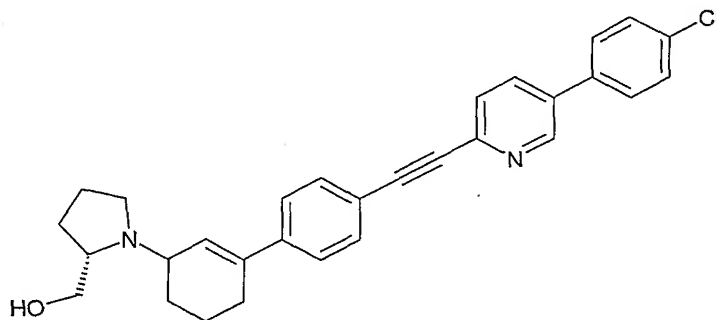
$C_{32}H_{33}ClN_2$  (M= 481.071)

15 ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 481/483 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 481/483 (Cl)

Retentionszeit HPLC: xx min (Methode A).

### Beispiel 3.3

20 [(S)-1-(3-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-phenyl}-cyclohex-2-enyl)-pyrrolidin-2-yl]-methanol



3.3a {(S)-1-[3-(4-Iod-phenyl)-cyclohex-2-enyl]-pyrrolidin-2-yl}-methanol

25 Analog Beispiel 3.1c wird aus 600 mg (2.00 mmol) 3-(4-Iod-phenyl)-cyclohex-2-enol und 1.16 mL (10.6 mmol) S-(+)-2-Hydroxymethylpyrrolidin das Produkt erhalten.

Ausbeute: 500 mg (65.2 % d. Theorie)

$C_{17}H_{22}INO$  (M= 383.267)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 384 gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 384

Retentionszeit HPLC: 4.44 min (Methode B).

3.3b [(S)-1-(3-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenyl}-cyclohex-2-enyl)-pyrrolidin-2-yl]-methanol

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus {(S)-1-[3-(4-Iod-phenyl)-cyclohex-2-enyl]-pyrrolidin-2-yl}-methanol (383 mg, 1.00 mmol) und 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethynyl-pyridin (214 mg, 1.00 mmol).

Ausbeute: 50 mg (11 % d. Theorie)

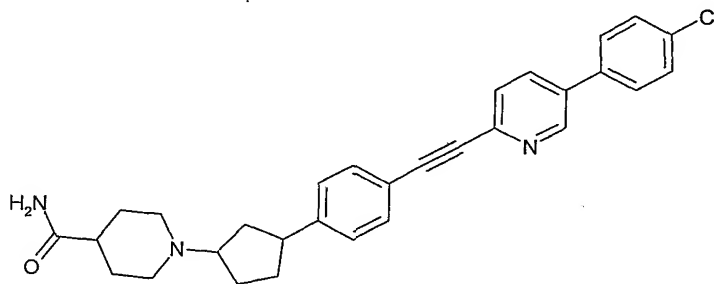
$C_{30}H_{29}ClN_2O$  (M= 469.017)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 469/471 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 469/471 (Cl)

10  $R_f$ -Wert: 0.30 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH<sub>3</sub> 9:1:0.1).

**Beispiel 4.1**

1-(3-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenyl}-cyclopentyl)-piperidin-4-carbonsäureamid



15

4.1a 3-(4-Brom-phenyl)-cyclopent-2-enon

Analog Beispiel 1a wird aus 40.0 g (169 mmol) 1,4-Dibrombenzol, 4.13 g (170 mmol) Magnesiumspänen und 20.0 g (158 mmol) 3-Ethoxy-2-cyclopenten-1-on das Produkt erhalten.

20 Ausbeute: 3.5 g (8.7 % d. Theorie)

$C_{11}H_9BrO$  (M= 237.093)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 237/239 (Br) gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 237/239 (Br)

$R_f$ -Wert: 0.35 (Kieselgel, PE/EtOAc 6:4).

25 4.1b 3-(4-Brom-phenyl)-cyclopentanol

Analog Beispiel 1b wird aus 1.66 g (7.00 mmol) 3-(4-Brom-phenyl)-cyclopent-2-enon und 10.0 mL (10.0 mmol) 1 M Lithiumaluminiumhydrid-Lösung in THF das Produkt erhalten.

Ausbeute: 800 mg (47.4 % d. Theorie; Gehalt 60%; 40% debromiertes Produkt)

$C_{11}H_{13}BrO$  (M= 241.124)

30 ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 240/242 (Br) gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 240/242 (Br)

R<sub>F</sub>-Wert: 0.6 (Kieselgel, DCM/MeOH 9:1).

4.1c 3-(4-Iod-phenyl)-cyclopentanol

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift II aus 3-(4-Brom-phenyl)-cyclopentanol  
(800 mg, 3.32 mmol).

Ausbeute: 1.00 g (52.3 % d. Theorie; Gehalt 50%)

C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>IO (M= 288.125)

ber.: Molpeak (M)<sup>+</sup>: 288      gef.: Molpeak (M)<sup>+</sup>: 288

Retentionszeit HPLC: 5.4 min (Methode B).

4.1d 3-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenyl}-cyclopentanol

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 3-(4-Iod-phenyl)-cyclopentanol (650 mg, 2.26 mmol) und 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethynyl-pyridin (483 mg, 2.26 mmol).

Ausbeute: 420 mg (49.7 % d. Theorie)

C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>ClNO (M= 373.874)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 374/376 (Cl)      gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 374/376 (Cl)

R<sub>F</sub>-Wert: 0.6 (Kieselgel, DCM/MeOH 9:1).

4.1e Methansulfonsäure-3-{4-[5-(4-chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenyl}-  
cyclopentylester

Analog Beispiel 1e werden aus 400 mg (1.07 mmol) 3-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenyl}-cyclopentanol, 1.28 mL (6.8 mmol) Methansulfonsäurechlorid und 0.40 mL (5.00 mmol) Pyridin das Produkt erhalten.

Ausbeute: 400 mg (82.7 % d. Theorie)

C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>ClNO<sub>3</sub>S (M= 451.966)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 452/454 (Cl)      gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 452/454 (Cl)

R<sub>F</sub>-Wert: 0.4 (Kieselgel, PE/EtOAc 1:1).

4.1f 1-(3-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenyl}-cyclopentyl)-piperidin-4-  
carbonsäureamid

Zu einer Lösung von 60 mg (0.13 mmol) Methansulfonsäure-3-{4-[5-(4-chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenyl}-cyclopentylester in 2.0 mL DMF werden 83 mg (0.61 mmol) Isonipecotamid gegeben und die Reaktionslösung 24 h bei 80°C gerührt. Die Reaktionsmischung wird direkt mittels HPLC-MS (Wasser:Acetonitril:Ameisensäure 95:5:0.1 nach 10:90:0.1) gereinigt.

Ausbeute: 6.5 mg (10.0 % d. Theorie)

$C_{30}H_{30}ClN_3O$  (M= 484.032)

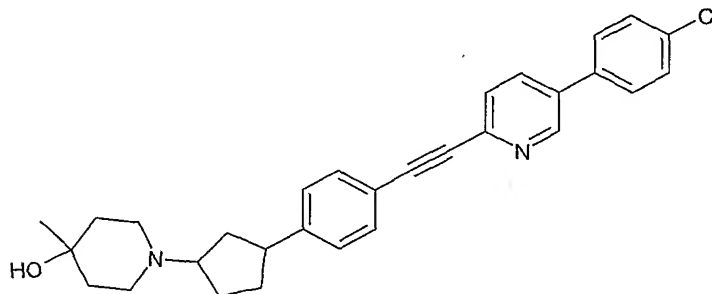
ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 484/486 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 484/486 (Cl)

Retentionszeit HPLC: 4.9 min (Methode B).

5

### Beispiel 4.2

1-(3-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenyl}-cyclopentyl)-4-methyl-piperidin-4-ol



10 Analog 4.1f wird aus 60 mg (0.13 mmol) Methansulfonsäure-3-{4-[5-(4-chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenyl}-cyclopentylester und 45 mg (0.39 mmol) 4-Methyl-piperidin-4-ol das Produkt erhalten.

Ausbeute: 10 mg (16 % d. Theorie)

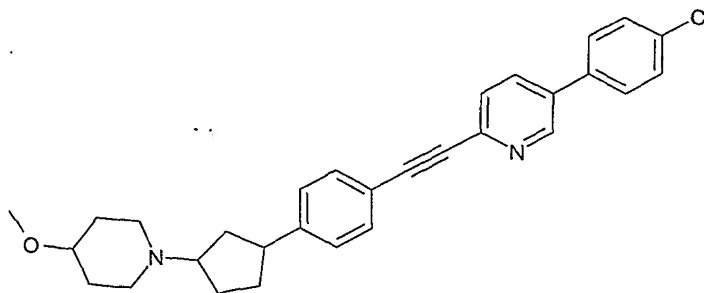
$C_{30}H_{31}ClN_2O$  (M= 471.033)

ber.: Molpeak (M)<sup>+</sup>: 470/472 (Cl) gef.: Molpeak (M)<sup>+</sup>: 470/472 (Cl)

15 Retentionszeit HPLC: 5.64 min (Methode C).

### Beispiel 4.3

5-(4-Chlor-phenyl)-2-{4-[3-(4-methoxy-piperidin-1-yl)-cyclopentyl]-phenylethynyl}-pyridin



20

Analog 4.1f wird aus 60 mg (0.13 mmol) Methansulfonsäure-3-{4-[5-(4-chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenyl}-cyclopentylester und 75 mg (0.65 mmol) 4-Methoxy-piperidin das Produkt erhalten.

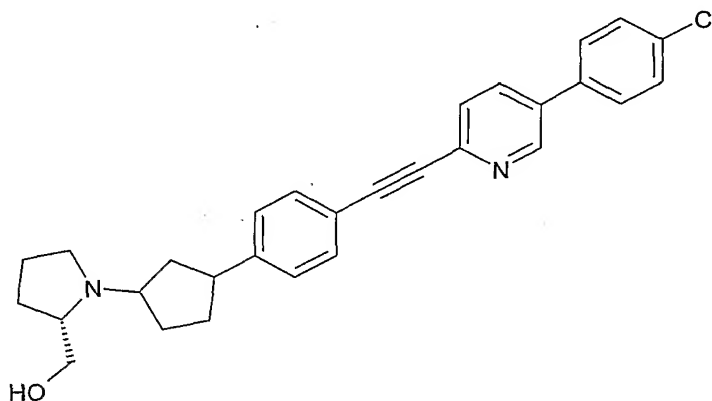
Ausbeute: 10 mg (16.3 % d. Theorie)

25  $C_{30}H_{31}ClN_2O$  (M= 471.033)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 471/473 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 471/473 (Cl)  
 Retentionszeit HPLC: 5.4 min (Methode A).

#### Beispiel 4.4

5 [(S)-1-(3-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenyl}-cyclopentyl)-pyrrolidin-2-yl]-methanol



10 Analog 4.1f wird aus 60 mg (0.13 mmol) Methansulfonsäure-3-{4-[5-(4-chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenyl}-cyclopentylester und 71 µL (0.65 mmol) S-(+)-2-Hydroxymethylpyrrolidin das Produkt erhalten.

Ausbeute: 6.5 mg (10.9 % d. Theorie)

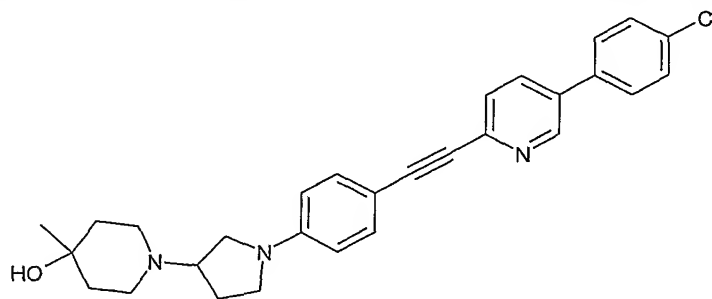
C<sub>29</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>2</sub>O (M= 457.006)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 457/459 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 457/459 (Cl)

Retentionszeit HPLC: 5.2 min (Methode A).

#### Beispiel 5.1

15 1-(1-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-4-methyl-piperidin-4-ol



20 5.1a 1-(4-Brom-phenyl)-pyrrolidin-3-ol

Analog Beispiel 2c werden aus 871 mg (10.0 mmol) 3-Pyrrolidinon und 2.83 g (10.0 mmol) 4-Brom-iodbenzol das Produkt erhalten.

Ausbeute: 1.30 g (53.7 % d. Theorie)



$C_{10}H_{12}BrNO$  (M= 242.112)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 242/244 (Br) gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 242/244 (Br)

Retentionszeit HPLC: 7.77 min (Methode A).

5 5.1b 1-(4-Iod-phenyl)-pyrrolidin-3-ol

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift II aus 1-(4-Brom-phenyl)-pyrrolidin-3-ol (1.30 g, 5.37 mmol).

Ausbeute: 1.30 g (83.7 % d. Theorie)

$C_{10}H_{12}INO$  (M= 289.113)

10 ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 290 gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 290

Retentionszeit HPLC: 8.14 min (Methode A).

5.1c 1-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenyl}-pyrrolidin-3-ol

15 Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 1-(4-Iod-phenyl)-pyrrolidin-3-ol (1.30 g, 4.50 mmol) und 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethynyl-pyridin (1.03 g, 4.50 mmol).

Ausbeute: 1.40 g (83.1 % d. Theorie)

$C_{23}H_{19}ClN_2O$  (M= 374.863)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 375/377 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 375/377 (Cl)

R<sub>f</sub>-Wert: 0.47 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH<sub>3</sub> 9:1:0.1).

20

5.1d Methansulfonsäure-1-{4-[5-(4-chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl-ester

Analog Beispiel 1e wird aus 1.40 g (3.74 mmol) 1-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenyl}-pyrrolidin-3-ol, 2.61 mL (33.6 mmol) Methansulfonsäurechlorid und 3.62 mL (44.4 mmol) Pyridin das Produkt erhalten.

25

Ausbeute: 900 mg (53.2 % d. Theorie)

$C_{24}H_{21}ClN_2O_3S$  (M= 452.954)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 453/455 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 453/455 (Cl)

Retentionszeit HPLC: 6.26 min (Methode B).

30

5.1e 1-(1-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-4-methyl-piperidin-4-ol

Zu einer Lösung von 82 mg (0.18 mmol) Methansulfonsäure-1-{4-[5-(4-chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl-ester in 2.0 mL DMF werden 104 mg (0.90 mmol) 4-Methyl-piperidin-4-ol gegeben und die Reaktionslösung 24 h bei 70°C und weitere 60 h bei 60°C

35

gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit 2.0 mL Wasser verdünnt und nach Filtration wird der Rückstand auf Kieselgel aufgezogen. Weitere Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (DCM nach DCM/MeOH 9:1).

Ausbeute: 14.0 mg (16.5 % d. Theorie)

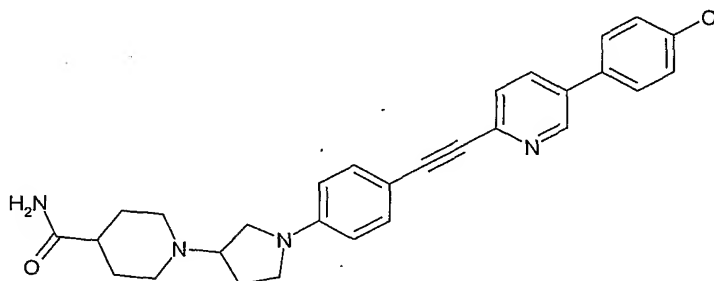
5  $C_{29}H_{30}ClN_3O$  (M= 472.021)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 472/474 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 472/474 (Cl)

Retentionszeit HPLC: 5.03 min (Methode B).

### Beispiel 5.2

10 1-(1-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-piperidin-4-carbonsäureamid



Analog 5.1e werden aus 82 mg (0.18 mmol) Methansulfonsäure-1-{4-[5-(4-chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl-ester und 115 mg (0.90 mmol) Isonipecotamid das  
15 Produkt erhalten.

Ausbeute: 22 mg (25.2 % d. Theorie)

$C_{29}H_{29}ClN_4O$  (M= 485.020)

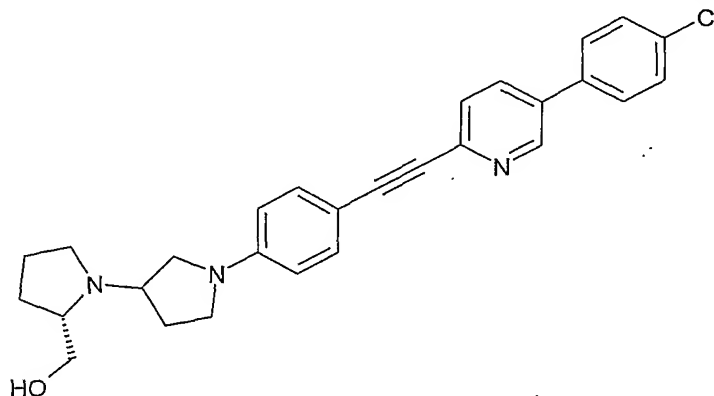
ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 485/487 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 485/487 (Cl)

Retentionszeit HPLC: 4.83 min (Methode B).

20

### Beispiel 5.3

((S)-1'-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenyl}-[1,3']bipyrrolidiny-2-yl)-methanol



Analog 5.1e wird aus 82 mg (0.18 mmol) Methansulfonsäure-1-{4-[5-(4-chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl-ester und 91 mg (0.90 mmol) (S)-(+)-2-Hydroxymethylpyrrolidin das Produkt erhalten.

Ausbeute: 10 mg (12.1 % d. Theorie)

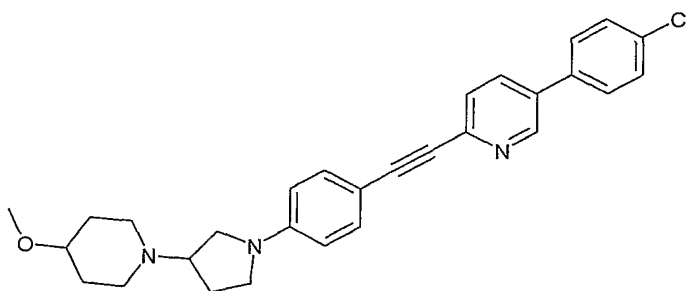
5  $C_{28}H_{28}ClN_3O$  (M= 457.994)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 458/460 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 458/460 (Cl)

Retentionszeit HPLC: 5.08 min (Methode B).

#### Beispiel 5.4

10 5-(4-Chlor-phenyl)-2-{4-[3-(4-methoxy-piperidin-1-yl)-pyrrolidin-1-yl]-phenylethynyl}-pyridin



Analog 5.1e wird aus 82 mg (0.18 mmol) Methansulfonsäure-1-{4-[5-(4-chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl-ester und 104 mg (0.90 mmol) 4-Methoxypiperidin das Produkt erhalten.

15 Ausbeute: 32 mg (36.4 % d. Theorie)

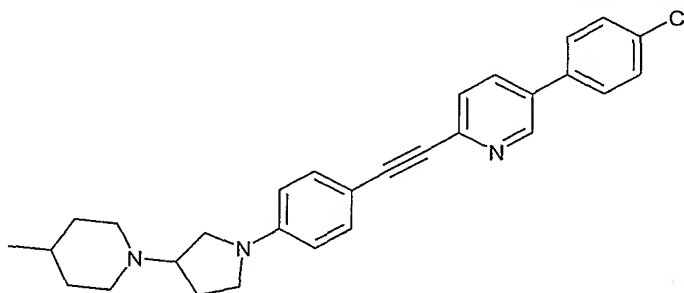
$C_{29}H_{30}ClN_3O$  (M= 472.021)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 472/474 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 472/474 (Cl)

Retentionszeit HPLC: 5.25 min (Methode B).

#### 20 Beispiel 5.5

5-(4-Chlor-phenyl)-2-{4-[3-(4-methyl-piperidin-1-yl)-pyrrolidin-1-yl]-phenylethynyl}-pyridin



Analog 5.1e wird aus 82 mg (0.18 mmol) Methansulfonsäure-1-{4-[5-(4-chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl-ester und 89 mg (0.90 mmol) 4-Methylpiperidin das Produkt erhalten.

Ausbeute: 38 mg (46.3 % d. Theorie)

$C_{29}H_{30}ClN_3$  (M= 456.021)

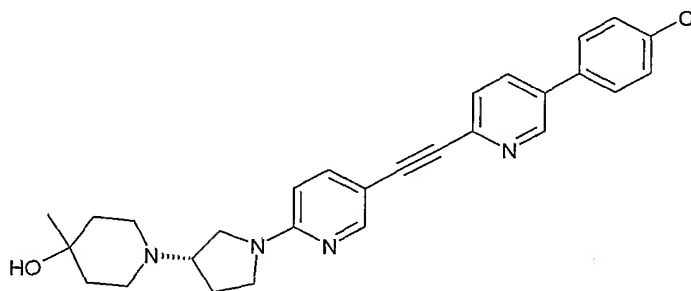
ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 456/458 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 456/458 (Cl)

Retentionszeit HPLC: 5.50 min (Methode B).

5

### Beispiel 6.1

(S)-1-(1-{5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-pyridin-2-yl}-pyrrolidin-3-yl)-4-methyl-piperidin-4-ol



10 6.1a (R)-1-(5-Brom-pyridin-2-yl)-pyrrolidin-3-ol

5.00 g (56.2 mmol) (R)-(+)-Pyrrolidinol und 13.6 g (56.2 mmol) 2,5-Dibrompyridin 1 h in der Schmelze bei 140°C rühren. Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt, mit EtOAc versetzt und die organische Phase mit gesättigter  $NaHCO_3$ -Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über  $MgSO_4$  getrocknet und das Lösungsmittel i.vac. entfernt. Der Rückstand wird in  
15 DIPE verrieben und nach Filtration getrocknet. Weitere Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (DCM/MeOH 9:1).

Ausbeute: 5.70 mg (41.7 % d. Theorie)

$C_9H_{11}BrN_2O$  (M= 243.101)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 243/245 (Br) gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 243/245 (Br)

20  $R_f$ -Wert: 0.37 (Kieselgel, DCM/MeOH 9:1).

6.1b (R)-1-(5-Iod-pyridin-2-yl)-pyrrolidin-3-ol

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift II aus (R)-1-(5-Brom-pyridin-2-yl)-pyrrolidin-3-ol (5.50 g, 22.6 mmol).

25 Ausbeute: 4.80 g (66.6 % d. Theorie; Gehalt:91%)

$C_9H_{11}IN_2O$  (M= 290.101)

ber.: Molpeak (M)<sup>+</sup>: 291 gef.: Molpeak (M)<sup>+</sup>: 291

Retentionszeit HPLC: 1.69 min (Methode A).

30 6.1c (R)-1-{5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-pyridin-2-yl}-pyrrolidin-3-ol

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus (R)-1-(5-Iod-pyridin-2-yl)-pyrrolidin-3-ol (4.80 mg, 91% Gehalt, 15.1 mmol) und 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethinyl-pyridin (3.22 g, 15.1 mmol).

Ausbeute: 5.00 g (88.4 % d. Theorie)

5  $C_{22}H_{18}ClN_3O$  (M= 375.851)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 376/378 (CI) gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 376/378 (CI)

Retentionszeit HPLC: 6.90 min (Methode A).

10 6.1d (R)-Methansulfonsäure-1-{5-[5-(4-chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-pyridin-2-yl}-pyrrolidin-3-yl-ester

Analog Beispiel 1e wird aus 920 mg (2.45 mmol) (R)-1-{5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-pyridin-2-yl}-pyrrolidin-3-ol, 1.72 mL (22.0 mmol) Methansulfonsäure-chlorid, 0.51 mL (3.68 mmol) Triethylamin und 0.50 mL (6.13 mmol) Pyridin das Produkt erhalten.

Ausbeute: 870 mg (62.6 % d. Theorie; Gehalt: 80%)

15  $C_{23}H_{20}ClN_3O_3S$  (M= 453.942)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 454/456 (CI) gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 454/456 (CI)

Retentionszeit HPLC: 5.66 min (Methode B).

20 6.1e (S)-1-(1-{5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-pyridin-2-yl}-pyrrolidin-3-yl)-4-methyl-piperidin-4-ol

Zu einer Lösung von 100 mg (0.18 mmol, 60% Gehalt) (R)-Methansulfonsäure-1-{5-[5-(4-chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-pyridin-2-yl}-pyrrolidin-3-yl-ester in 1.0 mL DMF werden 101 mg (0.88 mmol) 4-Methyl-piperidin-4-ol gegeben und die Reaktionslösung 48 h bei 70°C gerührt. Die Reaktionsmischung wird direkt durch Säulenchromatographie mittels HPLC-MS  
25 (Wasser:Acetonitril:Ameisensäure 80:20:0.1 nach 75:25:0.1) gereinigt.

Ausbeute: 9.0 mg (10.8 % d. Theorie)

$C_{28}H_{29}ClN_4O$  (M= 473.009)

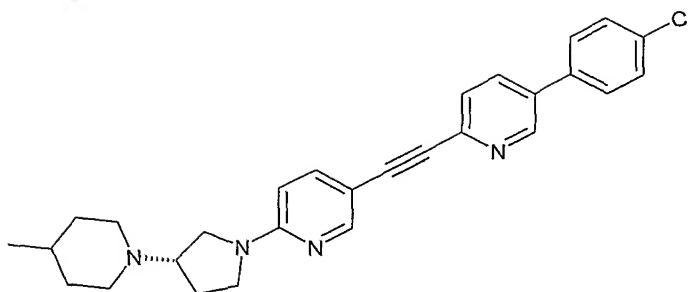
ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 473/475 (CI) gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 473/475 (CI)

Retentionszeit HPLC: 4.94 min (Methode A).

30

### Beispiel 6.2

(S)-5-(4-Chlor-phenyl)-2-{6-[3-(4-methyl-piperidin-1-yl)-pyrrolidin-1-yl]-pyrid-3-ylethynyl}-pyridin



Analog 6.1e wird aus 80 mg (0.14 mmol; 80% Gehalt) (R)-Methansulfonsäure-1-{5-[5-(4-chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-pyridin-2-yl}-pyrrolidin-3-yl-ester und 0.17 mL (1.41 mmol) 4-Methylpiperidin das Produkt erhalten.

5 Ausbeute: 16 mg (24.8% d. Theorie)

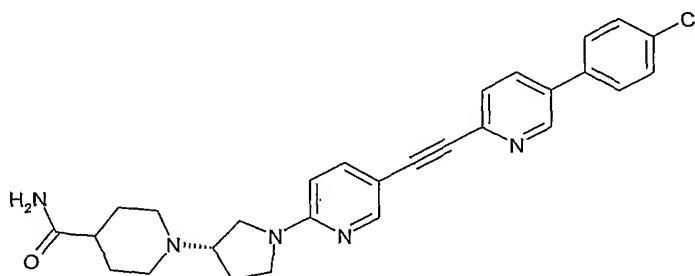
$C_{28}H_{29}ClN_4$  (M= 457.010)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 457/459 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 457/459 (Cl)

Retentionszeit HPLC: 4.85 min (Methode B).

#### 10 Beispiel 6.3

(S)-1-(1-{5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-pyridin-2-yl}-pyrrolidin-3-yl)-piperidin-4-carbonsäureamid



Analog 6.1e wird aus 100 mg (0.18 mmol; 80% Gehalt) (R)-Methansulfonsäure-1-{5-[5-(4-chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-pyridin-2-yl}-pyrrolidin-3-yl-ester und 116 mg (0.88 mmol) Piperidin-4-carbonsäureamid das Produkt erhalten.

15 Ausbeute: 9.0 mg (10.5% d. Theorie)

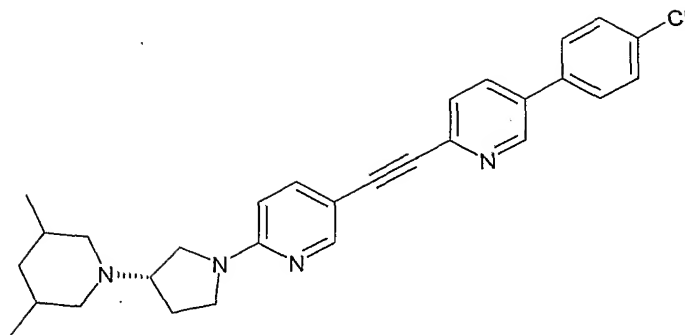
$C_{28}H_{28}ClN_5O$  (M= 486.008)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 486/488 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 486/488 (Cl)

20 R<sub>F</sub>-Wert: 0.16 (Kieselgel, DCM/MeOH 9:1).

#### Beispiel 6.4

(S)-5-(4-Chlor-phenyl)-2-{6-[3-(3,5-dimethyl-piperidin-1-yl)-pyrrolidin-1-yl]-pyrid-3-ylethynyl}-pyridin



Analog 6.1e wird aus 100 mg (0.18 mmol; 80% Gehalt) (R)-Methansulfonsäure-1-{5-[5-(4-chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-pyridin-2-yl}-pyrrolidin-3-yl-ester und 100 mg (0.88 mmol) 3,5-Dimethylpiperidin das Produkt erhalten.

5 Ausbeute: 23 mg (27.7% d. Theorie)

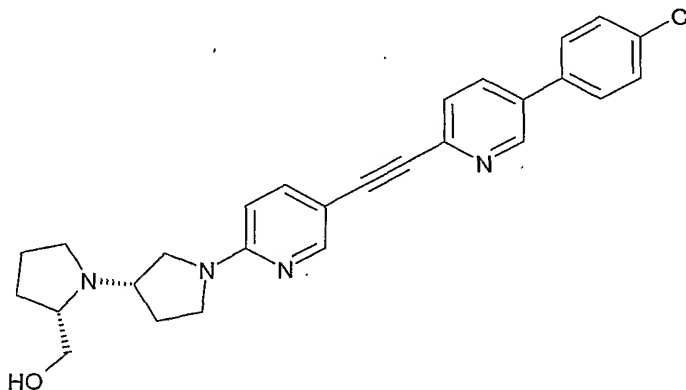
$C_{29}H_{31}ClN_4$  (M= 471.036)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 471/473 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 471/473 (Cl)

R<sub>F</sub>-Wert: 0.44 (Kieselgel, DCM/MeOH 9:1).

#### 10 Beispiel 6.5

((2S,3'S)-1'-{5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-pyridin-2-yl}-[1,3']bipyrrolidinyl-2-yl)-methanol



Analog 6.1e wird aus 100 mg (0.18 mmol; 80% Gehalt) (R)-Methansulfonsäure-1-{5-[5-(4-chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-pyridin-2-yl}-pyrrolidin-3-yl-ester und 89 mg (0.88 mmol) (S)-(+)-Prolinol das Produkt erhalten.

15 Ausbeute: 12 mg (14.9% d. Theorie)

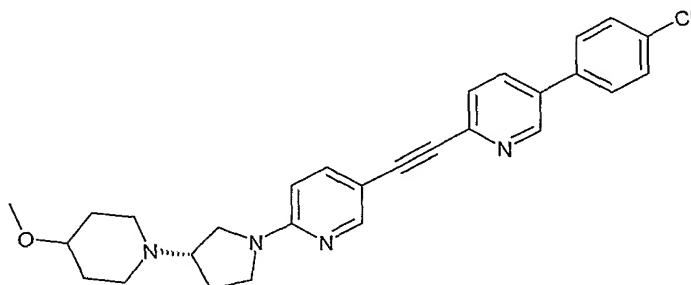
$C_{27}H_{27}ClN_4O$  (M= 458.982)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 459/461 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 459/461 (Cl)

20 R<sub>F</sub>-Wert: 0.27 (Kieselgel, DCM/MeOH 9:1).

#### Beispiel 6.6

(S)-5-(4-Chlor-phenyl)-2-{6-[3-(4-methoxy-piperidin-1-yl)-pyrrolidin-1-yl]-pyrid-3-ylethynyl}-pyridin



Analog 6.1e wird aus 100 mg (0.18 mmol; 80% Gehalt) (R)-Methansulfonsäure-1-{5-[5-(4-chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-pyridin-2-yl}-pyrrolidin-3-yl-ester und 91 mg (0.88 mmol) 4-Methoxy-piperidin das Produkt erhalten.

Ausbeute: 9.0 mg (11.1% d. Theorie)

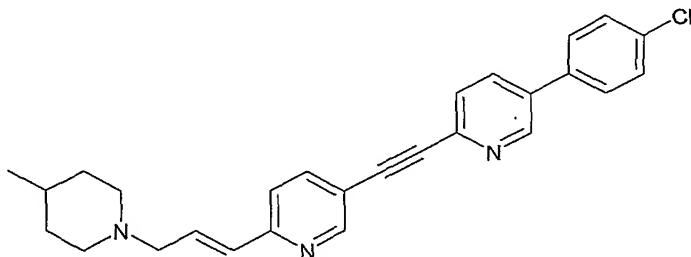
$C_{27}H_{27}ClN_4O$  (M= 458.982)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 459/461 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 459/461 (Cl)

R<sub>F</sub>-Wert: 0.33 (Kieselgel, DCM/MeOH 9:1).

### Beispiel 7.1

(E)-5-(4-Chlor-phenyl)-2-{4-[3-(4-methyl-piperidin-1-yl)-propenyl]-pyrid-3-yl-ethynyl}-pyridin



7.1a 3-(5-Brom-pyridin-2-yl)-prop-2-in-1-ol

Zu einer Lösung von 10.0 g (42.2 mmol) 2,5-Dibrompyridin in 150 mL THF werden 2.47 mL (42.2 mmol) Prop-2-in-1-ol und 12.3 mL (88.2 mmol) Triethylamin gegeben. Der Reaktionskolben wird evakuiert und mit Argon beschickt. Es werden 88.4 mg (0.46 mmol) CuI zugegeben und über Nacht bei RT gerührt. Es wird mit EtOAc verdünnt und zweimal mit 10% NH<sub>3</sub>-Lösung und Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel i.vac. entfernt. Weitere Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (PE/EtOAc 1:1).

Ausbeute: 6.70 g (75 % d. Theorie)

$C_8H_6BrNO$  (M= 212.043)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 212/214 (Br) gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 212/214 (Br)



R<sub>F</sub>-Wert: 0.40 (Kieselgel, PE/EtOAc 1:1).

7.1b (E)-3-(5-Brom-pyridin-2-yl)-prop-2-en-1-ol

Zu 4.72 mL (4.72 mmol, 1 M in THF) einer Lithiumaluminium-Hydrid-Lösung wird bei -5°C eine Lösung von 1.00 g (4.72 mmol) 3-(5-Brom-pyridin-2-yl)-prop-2-en-1-ol in 25 mL THF so zugetropft, dass die Innentemperatur 0°C nicht übersteigt. Es wird 2 h gerührt. Anschließend werden 125 µL Wasser, 125 µL 15%ige Natronlauge und erneut 375 µL Wasser zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird filtriert, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel i.vac. entfernt.

10 Ausbeute: 0.91 g (63 % d. Theorie)

C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>BrNO (M= 214.059)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 214/216 (Br) gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 214/216 (Br)

Retentionszeit HPLC: 4.18 min (Methode B).

15 7.1c (E)-3-(5-Iod-pyridin-2-yl)-prop-2-en-1-ol

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift II aus (E)-3-(5-Brom-pyridin-2-yl)-prop-2-en-1-ol (0.91 g, 4.25 mmol).

Ausbeute: 0.87 g (78 % d. Theorie)

C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>INO (M= 261.060)

20 ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 262 gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 262

Retentionszeit HPLC: 4.23 min (Methode B).

7.1d (E)-3-{5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-pyridin-2-yl}-prop-2-en-1-ol

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus (E)-3-(5-Iod-pyridin-2-yl)-prop-2-en-1-ol (870 mg, 3.33 mmol) und 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethynyl-pyridin (712 mg, 3.33 mmol).

25 Ausbeute: 980 mg (85 % d. Theorie)

C<sub>21</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>2</sub>O (M= 346.809)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 347/349 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 347/349 (Cl)

Retentionszeit HPLC: 5.57 min (Methode B).

30

7.1e (E)-5-(4-Chlor-phenyl)-2-{4-[3-chlor-propenyl]-pyrid-3-yl-ethynyl}-pyridin

Zu einer Lösung aus 0.45 g (1.30 mmol) (E)-3-{5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-pyridin-2-yl}-prop-2-en-1-ol in 20 mL DCM wird bei -10°C eine Lösung von 160 µL (1.35 mmol) Thionylchlorid in 5 mL DCM langsam zugetropft. Die Reaktionslösung wird bei 0°C 30 min und über Nacht bei RT gerührt. Nach Zugabe von gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung wird mit

35

DCM extrahiert. Die organische Phase wird mehrere Male mit Wasser gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel i.vac. entfernt.

Ausbeute: 450 mg (95 % d. Theorie)

$\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_2$  (M= 365.255)

- 5 ber.: Molpeak  $(\text{M}+\text{H})^+$ : 365/367/369 (2Cl) gef.: Molpeak  $(\text{M}+\text{H})^+$ : 365/367/369 (2Cl)  
Retentionszeit HPLC: 6.82 min (Methode B).

7.1f (E)-5-(4-Chlor-phenyl)-2-{4-[3-(4-methyl-piperidin-1-yl)-propenyl]-pyrid-3-yl-ethinyl}-pyridin

- 10 Zu einer Lösung von 150 mg (0.41 mmol) (E)-3-{5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-pyridin-2-yl}-allyl)-chlorid in 2 mL DMF werden 146  $\mu\text{L}$  (1.23 mmol) 4-Methylpiperidin gegeben und über Nacht bei 70°C gerührt. Die Reinigung erfolgt durch HPLC-MS.

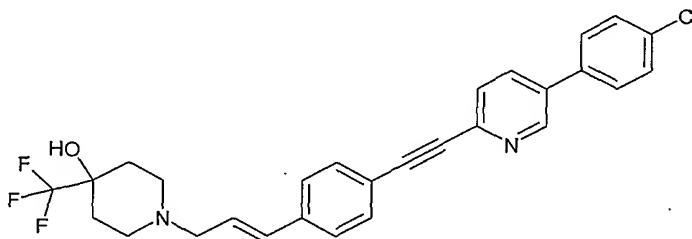
Ausbeute: 42.0 mg (24 % d. Theorie)

$\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{ClN}_3$  (M= 427.968)

- 15 ber.: Molpeak  $(\text{M}+\text{H})^+$ : 428/430 (Cl) gef.: Molpeak  $(\text{M}+\text{H})^+$ : 428/430 (Cl)  
Retentionszeit HPLC: 5.45 min (Methode A).

## Beispiel 7.2

1-((E)-3-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-phenyl}-allyl)-4-trifluormethyl-piperidin-4-ol



20

7.2a (E)-3-(4-Iod-phenyl)-prop-2-en-1-ol

Unter Stickstoffatmosphäre werden zu einer Lösung von 4.26 g (20.0 mmol) (E)-3-(4-Brom-phenyl)-prop-2-en-1-ol und 762 mg (4 mmol)  $\text{CuI}$  in 20 mL 1,4-Dioxan 12.0 g (80.0 mmol)  $\text{NaI}$  und 0.85 mL (8.0 mmol)  $\text{N,N}'$ -Dimethylethylendiamin gegeben und die Reaktionsmischung 17 h bei 110°C geschüttelt. Das Reaktionsgemisch wird auf RT abgekühlt, mit 200 mL  $\text{EtOAc}$  und 100 mL halbkonz.  $\text{NH}_3$ -Lösung versetzt, kräftig durchgerührt, die organische Phase abgetrennt und über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand ohne Reinigung weiter umgesetzt.

- 30 Ausbeute: 4.69 g (90% d. Theorie)

$\text{C}_9\text{H}_9\text{IO}_2$  (M= 260.072)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 261      gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 261

HPLC-MS:      7.9 min (Methode A).

7.2b (E)-3-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenyl}-prop-2-en-1-ol

- 5 Eine Lösung von 3.12 g (12.0 mmol) (E)-3-(4-Iod-phenyl)-prop-2-en-1-ol, 3.33 g (15.0 mmol) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethynyl-pyridin und 4.31 mL (24 mmol) Diisopropylamin in 120 mL trockenem THF wird dreimal evakuiert und anschliessend mit Argon begast. Dann erfolgt die Zugabe von 45 mg (0.24 mmol) CuI und 196 mg (0.24 mmol) PdCl<sub>2</sub>(dppf). Das Reaktionsgemisch wird 18 h bei RT gerührt, das Lösungsmittel i.vac. eingeeengt, der
- 10 Rückstand mit 100 mL DCM und 50 mL halbges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung versetzt und kräftig durchgerührt. Der Niederschlag wird abgetrennt, mit Wasser und wenig DCM gewaschen, in DIPE aufgeschlämmt, nochmals abgesaugt und bei 50°C bis zur Gewichtskonstanz im Umlufttrockenschrank getrocknet.

Ausbeute:      4.23 g (quant. Ausbeute)

- 15 C<sub>22</sub>H<sub>16</sub>ClNO (M= 345.821)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 346/348 (Cl)      gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 346/348 (Cl)

R<sub>F</sub>-Wert:      0.24 (Kieselgel, Cyc/EtOAc 2:1).

7.2c 5-(4-Chlor-phenyl)-2-[4-((E)-3-chlor-propenyl)-phenylethynyl]-pyridin

- 20 Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 6.1 g (17.64 mmol) (E)-3-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenyl}-prop-2-en-1-ol in 80 mL DCM wird eine Lösung von 2.56 mL (35.28 mmol) Thionylchlorid in 10 mL DCM langsam zugetropft und die Reaktionslösung weitere 2 h bei 0°C und 14 h bei RT gerührt. Man kühlt erneut auf 0°C ab, tropft vorsichtig 150 mL halbges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung zu, trennt die organische Phase ab und trocknet diese über
- 25 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, Cyc/EtOAc 4:1) gereinigt.

Ausbeute:      3.2 g (50% d. Theorie)

C<sub>22</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>2</sub>N (M= 364.267)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 364/366/368 (2Cl)      gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 364/366/368 (2Cl)

- 30 R<sub>F</sub>-Wert:      0.60 (Kieselgel, Cyc/EtOAc 2:1).

7.2d 1-((E)-3-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenyl}-allyl)-4-trifluormethyl-piperidin-4-ol

- 35 Zu einer Lösung von 70.0 mg (0.19 mmol) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-[4-((E)-3-chlor-propenyl)-phenylethynyl]-pyridin in 1.7 mL DMF werden 65.0 mg (0.38 mmol) 4-Trifluormethyl-piperidin-4-ol und 0.13 mL (0.77 mmol) Ethyldiisopropylamin gegeben und 19 h bei 60°C geschüttelt.

Das Reaktionsgemisch wird über einen Spritzenfilter filtriert und mittels HPLC-MS gereinigt. Der Rückstand wird mit 20 mL EtOAc und 10 mL gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung verdünnt. Die organische Phase wird über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel i.vac. entfernt. Anschließend wird mit DIPE verrührt.

5 Ausbeute: 40.4 mg (42.0 % d. Theorie)

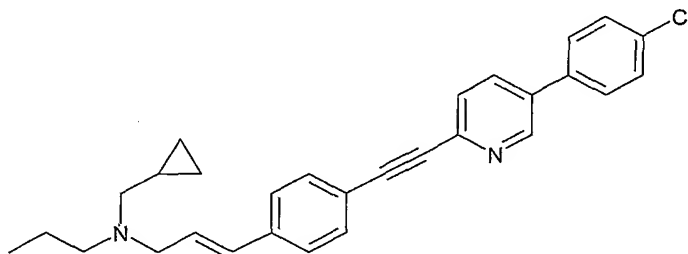
C<sub>28</sub>H<sub>24</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O (M= 496.951)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 497/499 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 497/499 (Cl)

Retentionszeit HPLC: 5.5 min (Methode B).

### 10 Beispiel 7.3

((E)-3-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenyl}-allyl)-cyclopropylmethyl-propyl-amin



Zu einer Lösung von 70.0 mg (0.19 mmol) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-[4-((E)-3-chlor-propenyl)-phenylethynyl]-pyridin in 1.7 mL DMF werden 0.11 mL (0.77 mmol) Cyclopropylmethyl-propyl-amin und 0.13 mL (0.77 mmol) Ethyldiisopropylamin gegeben und 3.5 h bei 60°C geschüttelt. Das Reaktionsgemisch wird mittels HPLC-MS gereinigt.

15

Ausbeute: 45.3 mg (53.0 % d. Theorie)

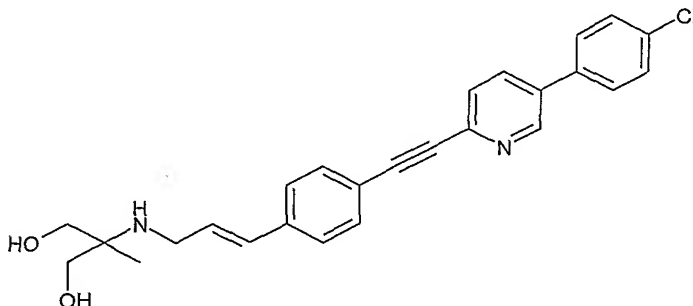
C<sub>29</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>2</sub> (M= 441.007)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 441/443 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 441/443 (Cl)

20 Retentionszeit HPLC: 5.6 min (Methode B).

### Beispiel 7.4

2-((E)-3-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenyl}-allylamino)-2-methyl-propan-1,3-diol



Zu einer Lösung von 70.0 mg (0.19 mmol) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-[4-((E)-3-chlor-propenyl)-phenylethynyl]-pyridin in 1.7 mL DMF werden 80.7 mg (0.77 mmol) 2-Amino-2-methyl-1,3-propandiol und 0.13 mL (0.77 mmol) Ethyldiisopropylamin gegeben und 17 h bei 60°C geschüttelt. Das Reaktionsgemisch wird mittels HPLC-MS gereinigt.

5 Ausbeute: 38.2 mg (46.0 % d. Theorie)

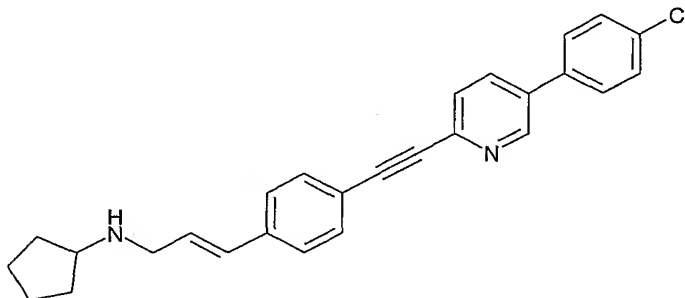
$C_{26}H_{25}ClN_2O_2$  (M= 432.942)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 433/435 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 433/435 (Cl)

Retentionszeit HPLC: 4.9 min (Methode B).

### 10 Beispiel 7.5

((E)-3-[4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenyl]-allyl)-cyclopentyl-amin



Zu einer Lösung von 210 mg (0.58 mmol) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-[4-((E)-3-chlor-propenyl)-phenylethynyl]-pyridin in 5.1 mL DMF werden 0.23 mL (2.30 mmol) Cyclopentylamin und 0.39 mL (2.30 mmol) Ethyldiisopropylamin gegeben und 17 h bei 60°C geschüttelt. Das Reaktionsgemisch wird mittels HPLC-MS gereinigt.

Ausbeute: 107 mg (45.0 % d. Theorie)

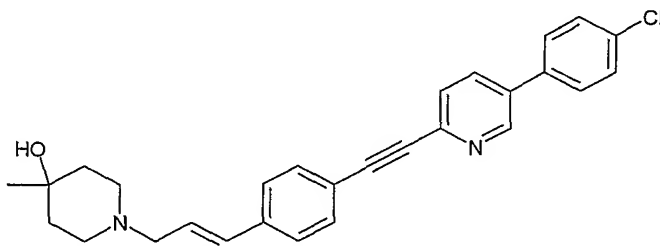
$C_{27}H_{25}ClN_2$  (M= 412.954)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 413/415 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 413/415 (Cl)

20 Retentionszeit HPLC: 5.6 min (Methode B).

### Beispiel 7.6

1-((E)-3-[4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenyl]-allyl)-4-methyl-piperidin-4-ol



25 Zu einer Lösung von 70.0 mg (0.19 mmol) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-[4-((E)-3-chlor-propenyl)-phenylethynyl]-pyridin in 1.7 mL DMF werden 44.2 mg (0.38 mmol) 4-Methyl-piperidin-4-ol und

0.13 mL (0.77 mmol) Ethyldiisopropylamin gegeben und 17 h bei 60°C geschüttelt. Das Reaktionsgemisch wird mittels HPLC-MS gereinigt.

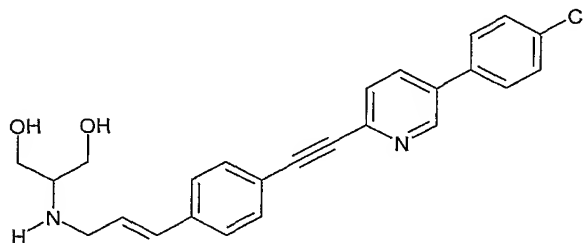
Ausbeute: 58.0 mg (68.0 % d. Theorie)

$C_{28}H_{27}ClN_2O$  (M= 442.980)

- 5 ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 443/445 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 443/445 (Cl)  
Retentionszeit HPLC: 5.2 min (Methode B).

### Beispiel 7.7

2-((E)-3-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenyl}-allylamino)-propan-1,3-diol



10

Zu einer Lösung von 70.0 mg (0.19 mmol) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-[4-((E)-3-chlor-propenyl)-phenylethynyl]-pyridin in 1.7 mL DMF werden 70.0 mg (0.77 mmol) 2-Amino-1,3-propandiol und 0.13 mL (0.77 mmol) Ethyldiisopropylamin gegeben und 3.5 h bei 60°C geschüttelt. Das Reaktionsgemisch wird mittels HPLC-MS gereinigt.

- 15 Ausbeute: 37.6 mg (47.0 % d. Theorie)

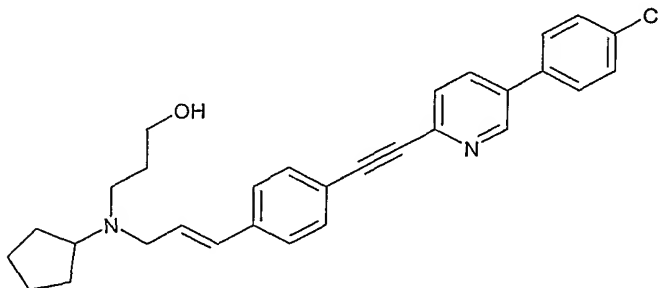
$C_{25}H_{23}ClN_2O_2$  (M= 418.915)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 419/421 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 419/421 (Cl)

Retentionszeit HPLC: 4.9 min (Methode B).

### 20 Beispiel 7.8

3-(((E)-3-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenyl}-allyl)-cyclopentyl-amino)-propan-1-ol



- 25 Zu einer Lösung von 70.0 mg (0.17 mmol) ((E)-3-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenyl}-allyl)-cyclopentyl-amin in 1.7 mL DMF werden 61.0 µL (0.68 mmol) 3-Brom-1-propanol und 0.12 mL (0.68 mmol) Ethyldiisopropylamin gegeben und 17 h bei 40°C

geschüttelt. Es werden nochmals 61.0  $\mu$ L (0.68 mmol) 3-Brom-1-propanol zugegeben und 23 h bei 40°C geschüttelt. Das Lösungsmittel wird i.vac. entfernt und der Rückstand wird mit 20 mL EtOAc und 10 mL halbgesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung aufgenommen. Die organische Phase wird über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel i.vac. entfernt. Anschließend wird mit

Ausbeute: 9.20 mg (11.5 % d. Theorie)

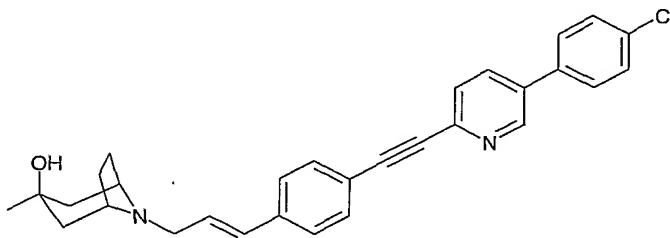
$\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{ClN}_2\text{O}$  (M= 471.033)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 471/473 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 471/473 (Cl)

R<sub>F</sub>-Wert: 0.30 (Kieselgel, 366nm, DCM/MeOH/NH<sub>3</sub> 9:1:0.1).

### Beispiel 7.9

8-((E)-3-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenyl}-allyl)-3-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol



Zu einer Lösung von 60.0 mg (0.17 mmol) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-[4-((E)-3-chlor-propenyl)-phenylethynyl]-pyridin in 1.7 mL DMF werden 46.6 mg (0.33 mmol) 3-Methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol und 0.11 mL (0.66 mmol) Ethyldiisopropylamin gegeben und das Reaktionsgemisch 16 h bei 60°C geschüttelt. Das Reaktionsgemisch wird i.vac. eingengt, der Rückstand in 20 mL EtOAc und 10 mL 5%  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung aufgenommen, kurz auf 80°C erwärmt, die organische Phase abgetrennt und über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand mit 5 mL Isopropanol verrührt und abgesaugt.

Ausbeute: 48.4 mg (63 % d. Theorie)

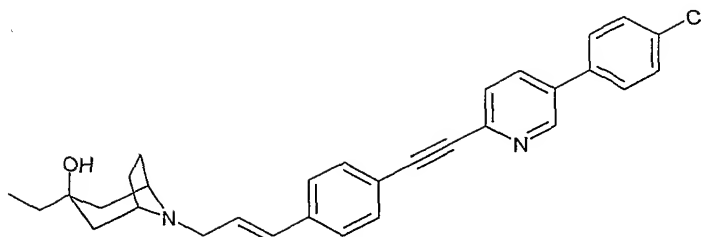
$\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{ClN}_2\text{O}$  (M= 469.017)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 469/471 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 469/471 (Cl)

Retentionszeit HPLC: 4.9 min (Methode B).

### Beispiel 7.10

8-((E)-3-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenyl}-allyl)-3-ethyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol



Analog Beispiel 7.9 wird aus 60.0 mg (0.17 mmol) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-[4-((E)-3-chlor-propenyl)-phenylethynyl]-pyridin und 51.2 mg (0.33 mmol) 3-Ethyl-8-aza-bicyclo-[3.2.1]octan-3-ol das Produkt erhalten.

5 Ausbeute: 32.9 mg (41 % d. Theorie)

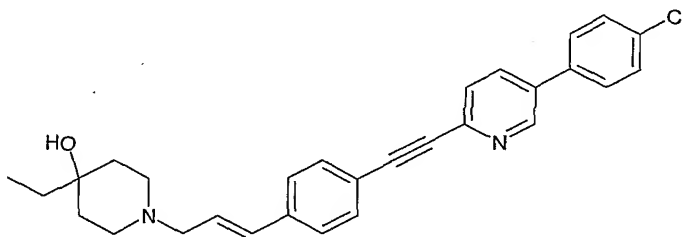
$C_{31}H_{31}ClN_2O$  (M= 483.043)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 483/485 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 483/485 (Cl)

Retentionszeit HPLC: 5.0 min (Methode B).

#### 10 Beispiel 7.11

1-((E)-3-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenyl}-allyl)-4-ethyl-piperidin-4-ol



Zu einer Lösung von 40.0 mg (0.11 mmol) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-[4-((E)-3-chlor-propenyl)-phenylethynyl]-pyridin in 1.7 mL DMF werden 42.6 mg (0.33 mmol) 4-Ethyl-piperidin-4-ol und  
 15 0.08 mL (0.44 mmol) Ethyldiisopropylamin gegeben und das Reaktionsgemisch 5 h bei 60°C geschüttelt. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch ohne Aufarbeitung via HPLC gereinigt. Die das Produkt enthaltenden Fraktionen werden mit 20 mL EtOAc und 10 mL 5 % NaHCO<sub>3</sub>-Lösung versetzt und durchgerührt. Die Phasen werden getrennt und die organische Phase über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der  
 20 Rückstand mit wenig DIPE verrieben, abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 19.9 mg (40 % d. Theorie)

$C_{29}H_{29}ClN_2O$  (M= 457.006)

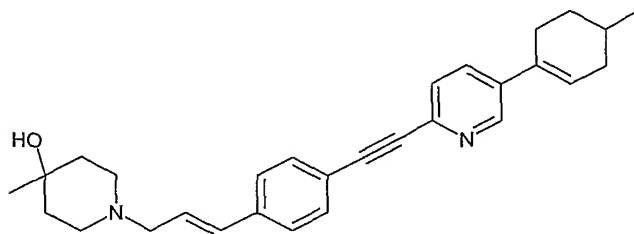
ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 457/459 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 457/459 (Cl)

Retentionszeit HPLC: 4.9 min (Methode B).

#### 25 Beispiel 7.12



4-Methyl-1-((E)-3-{4-[5-(4-methyl-cyclohex-1-enyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenyl}-allyl)-piperidin-4-ol



5 7.12a 1-{6-[(tert-Butyl-dimethyl-silanyl)-ethynyl]-pyridin-3-yl}-4-methyl-cyclohexanol

Zu einer Lösung von 4.50 g (15.19 mmol) 5-Brom-2-[(tert-butyl-dimethyl-silanyl)-ethynyl]-pyridin in 50 mL Diethylether und 60 mL THF werden unter Argon bei -70°C langsam 9.5 mL (16.19 mmol) n-BuLi (1.6 M in THF) zugegeben und das Gemisch nach beendeter Zugabe noch 2 min gerührt. 1.86 mL (15.19 mmol) 4-Methylcyclohexanon werden zugegeben und das Gemisch langsam auf RT erwärmt. 150 mL gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung wird zugegeben und die wässrige Phase mit EtOAc erschöpfend extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit halbgesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und i.vac. eingengt. Der Rückstand wird chromatographisch (Kieselgel, PE/EtOAc 4:1) gereinigt. Es werden 2 Fraktionen isoliert:

15 Fraktion1: cis-1-{6-[(tert-Butyl-dimethyl-silanyl)-ethynyl]-pyridin-3-yl}-4-methyl-cyclohexanol

Ausbeute: 1.40 g (28% d. Theorie)

C<sub>20</sub>H<sub>31</sub>NOSi (M= 329.552)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 330 gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 330

20 R<sub>F</sub>-Wert: 0.40 (Kieselgel, PE/EtOAc 4:1)

Fraktion 2: trans-1-{6-[(tert-Butyl-dimethyl-silanyl)-ethynyl]-pyridin-3-yl}-4-methyl-cyclohexanol

Ausbeute: 1.00 g (20% d. Theorie)

25 C<sub>20</sub>H<sub>31</sub>NOSi (M= 329.552)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 330 gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 330

R<sub>F</sub>-Wert: 0.30 (Kieselgel, PE/EtOAc 4:1)

7.12b 2-[(tert-Butyl-dimethyl-silanyl)-ethynyl]-5-(4-methyl-cyclohex-1-enyl)-pyridin

30 Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 1.3 g (3.95 mmol) cis-1-{6-[(tert-Butyl-dimethyl-silanyl)-ethynyl]-pyridin-3-yl}-4-methyl-cyclohexanol und 2.2 mL (15.78 mmol) Triethylamin in 30 mL DCM werden langsam 1.22 mL (15.78 mmol) Methansulfonsäurechlorid zugetropft.

Nach beendeter Zugabe wird das Kältebad entfernt und das Reaktionsgemisch 2 h bei RT gerührt. Zur Vervollständigung der Reaktion werden erneut 2.2 mL Triethylamin und 1.22 mL Methansulfonsäurechlorid zugegeben, über Nacht bei RT gerührt und abermals mit 1 mL Triethylamin versetzt. Zur Reaktionslösung wird Wasser gegeben, die organische Phase  
5 abgetrennt, diese mit Wasser gewaschen und über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, Gradient PE zu PE/EtOAc 9:1) gereinigt.

Ausbeute: 0.95 g (20% d. Theorie)

$\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{NSi}$  (M= 311.536)

10 ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 312                      gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 312

#### 7.12c 2-Ethynyl-5-(4-methyl-cyclohex-1-enyl)-pyridin

Zu einer Lösung von 950 mg (3.05 mmol) 2-[(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyl)-ethynyl]-5-(4-methyl-cyclohex-1-enyl)-pyridin in 20 mL DCM werden 877 mg (3.35 mmol) TBAF zugegeben und  
15 die Reaktionslösung 30 min bei RT gerührt. Man versetzt mit Wasser, trennt die organische Phase ab, wäscht diese dreimal mit Wasser und trocknet über  $\text{MgSO}_4$ . Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand chromatographisch (Alox, PE/EtOAc 9:1) gereinigt.

Ausbeute: 400 mg (66% d. Theorie)

20  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}$  (M= 197.276)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 198                      gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 198

Retentionszeit HPLC: 5.9 min (Methode E).

#### 7.12d 1-Brom-4-((E)-3-chlor-propenyl)-benzol

25 Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 4.40 g (20.65 mmol) (E)-3-(4-Brom-phenyl)-prop-2-en-1-ol in 50 mL DCM werden 1.67 mL (20.65 mmol) Pyridin und ein Tropfen DMF gegeben und dann langsam eine Lösung von 1.51 mL (20.65 mmol)  $\text{SOCl}_2$  in 10 mL DCM zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird 1 h bei 0°C und 3 h bei RT gerührt. Man versetzt vorsichtig mit Wasser, trennt die organische Phase ab, wäscht diese mit Wasser und trocknet über  $\text{MgSO}_4$ .  
30 Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, PE/DCM 4:1) gereinigt.

Ausbeute: 1.9 g (40% d. Theorie)

$\text{C}_9\text{H}_8\text{BrCl}$  (M= 231.517)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 230/232/234 (BrCl)    gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 230/232/234 (BrCl)

35

#### 7.12e 1-[(E)-3-(4-Brom-phenyl)-allyl]-4-methyl-piperidin-4-ol

Zu einer Lösung von 950 mg (4.10 mmol) 1-Brom-4-((E)-3-chlor-propenyl)-benzol und 1.14 mL (8.21 mmol) Triethylamin in 5 mL DMF werden 709 mg (6.16 mmol) 4-Methyl-piperidin-4-ol gegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt. Man engt i.vac. ein, nimmt den Rückstand in Wasser auf, extrahiert erschöpfend mit EtOAc, wäscht die vereinigten organischen Phasen mit Wasser und trocknet über  $\text{MgSO}_4$ . Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand i.vac. eingeeengt und ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 600 mg (47% d. Theorie)

$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{BrNO}$  (M= 310.229)

ber.: Molpeak  $(\text{M}+\text{H})^+$ : 310/312 (Br)      gef.: Molpeak  $(\text{M}+\text{H})^+$ : 310/312 (Br)

7.12f 1-[(E)-3-(4-Iod-phenyl)-allyl]-4-methyl-piperidin-4-ol

Hergestellt nach der allgemeinen Versuchsvorschrift II aus 600 mg (1.93 mmol) 1-[(E)-3-(4-Brom-phenyl)-allyl]-4-methyl-piperidin-4-ol.

Ausbeute: 700 mg (100% d. Theorie)

$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{INO}$  (M= 357.230)

ber.: Molpeak  $(\text{M}+\text{H})^+$ : 358      gef.: Molpeak  $(\text{M}+\text{H})^+$ : 358

Retentionszeit HPLC: 3.5 min (Methode B).

7.12g 4-Methyl-1-((E)-3-{4-[5-(4-methyl-cyclohex-1-enyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenyl}-allyl)-piperidin-4-ol

Hergestellt nach allgemeiner Arbeitsvorschrift I aus 120 mg (0.34 mmol) 1-[(E)-3-(4-Iod-phenyl)-allyl]-4-methyl-piperidin-4-ol und 80 mg (0.40 mmol) 2-Ethynyl-5-(4-methyl-cyclohex-1-enyl)-pyridin (mit  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  als Katalysator, Triethylamin als Base und THF als Lösungsmittel).

Ausbeute: 30 mg (21% d. Theorie)

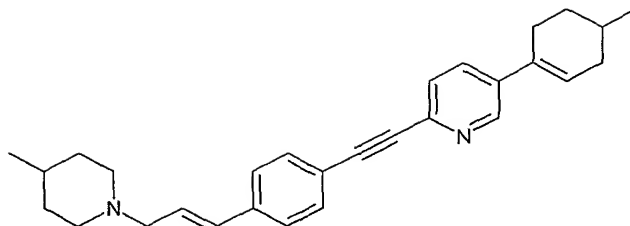
$\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}$  (M= 426.593)

ber.: Molpeak  $(\text{M}+\text{H})^+$ : 427      gef.: Molpeak  $(\text{M}+\text{H})^+$ : 427

Retentionszeit HPLC: 5.6 min (Methode D).

### Beispiel 7.13

5-(4-Methyl-cyclohex-1-enyl)-2-{4-[(E)-3-(4-methyl-piperidin-1-yl)-propenyl]-phenylethynyl}-pyridin



## 7.13a 1-[(E)-3-(4-Brom-phenyl)-allyl]-4-methyl-piperidin

Zu einer Lösung von 950 mg (4.10 mmol) 1-Brom-4-((E)-3-chlor-propenyl)-benzol in 5 mL DMF werden 1.94 mL (16.41 mmol) 4-Methypiperidin gegeben und die Reaktionslösung über Nacht bei RT gerührt. Man engt i.vac. ein, nimmt den Rückstand in Wasser auf, extrahiert erschöpfend mit EtOAc, wäscht die vereinigten organischen Phasen mit Wasser und trocknet über  $\text{MgSO}_4$ . Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand i.vac. eingeeengt und ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 900 mg (75% d. Theorie)

10  $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{BrN}$  (M= 294.230)

ber.: Molpeak  $(\text{M}+\text{H})^+$ : 294/296 (Br)

gef.: Molpeak  $(\text{M}+\text{H})^+$ : 294/296 (Br)

## 7.13b 1-[(E)-3-(4-Iod-phenyl)-allyl]-4-methyl-piperidin

Hergestellt nach der allgemeinen Versuchsvorschrift II aus 900 mg (3.06 mmol) 1-[(E)-3-(4-Brom-phenyl)-allyl]-4-methyl-piperidin.

Ausbeute: 1.0 g (96% d. Theorie)

$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{IN}$  (M= 341.231)

ber.: Molpeak  $(\text{M}+\text{H})^+$ : 342

gef.: Molpeak  $(\text{M}+\text{H})^+$ : 342

Retentionszeit HPLC: 4.0 min (Methode B).

## 7.13c 5-(4-Methyl-cyclohex-1-enyl)-2-{4-[(E)-3-(4-methyl-piperidin-1-yl)-propenyl]-phenylethynyl}-pyridin

Hergestellt nach allgemeiner Arbeitsvorschrift I aus 120 mg (0.34 mmol) 1-[(E)-3-(4-Iod-phenyl)-allyl]-4-methyl-piperidin und 83 mg (0.42 mmol) 2-Ethynyl-5-(4-methyl-cyclohex-1-enyl)-pyridin (mit  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  als Katalysator, Triethylamin als Base und THF als Lösungsmittel).

Ausbeute: 30 mg (21% d. Theorie)

$\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{N}_2$  (M= 410.594)

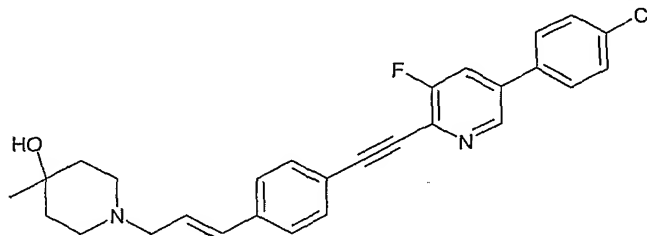
ber.: Molpeak  $(\text{M}+\text{H})^+$ : 411

gef.: Molpeak  $(\text{M}+\text{H})^+$ : 411

Retentionszeit HPLC: 6.0 min (Methode D).

**Beispiel 7.14**

1-((E)-3-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-3-fluor-pyridin-2-ylethynyl]-phenyl}-allyl)-4-methyl-piperidin-4-ol

**7.14a 2,5-Dibrom-3-fluor-pyridin**

- 5 Zu einer Lösung von 6.50 g (25.80 mmol) 2,5-Dibrom-pyridin-3-ylamin und 15 mL konz. HCl (180.62 mmol) in 15 mL Wasser wird bei -5°C eine Lösung von 1.78 g (25.80 mmol) Natriumnitrit in 3.5 mL Wasser zugetropft und das Gemisch 30 min gerührt. Bei 0 °C werden 11.41 mL (77.41 mmol) Hexafluorphosphorsäure (60% in Wasser) zugegeben und das Gemisch 1 h bei 0 °C gerührt. Das gebildete Diazoniumsalz wird abfiltriert, mit kaltem
- 10 Wasser, Isopropanol und Diethylether gewaschen und im Exsikkator i.vac. getrocknet. PE (Siedebereich 100-140 °C) wird auf 90 °C erhitzt, portionenweise das Diazoniumsalz zugegeben und das Gemisch gerührt, bis keine Gasentwicklung mehr beobachtet wird. Das Reaktionsgemisch wird auf RT gekühlt, mit gesättigter Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung alkalisch gestellt und die wässrige Phase mit TBME erschöpfend extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen
- 15 werden mit gesättigter Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung und Wasser gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand in DCM gelöst, über Kieselgel filtriert und das Filtrat i.vac. eingeeengt.

Ausbeute: 3.30 (51% d. Theorie)

C<sub>5</sub>H<sub>2</sub>Br<sub>2</sub>FN (M= 254.883)

- 20 ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 253/255/257 (2 Br) gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 253/255/257 (2 Br)  
R<sub>F</sub>-Wert: 0.63 (Kieselgel, PE/EtOAc 9:1)

**7.14b 5-Brom-2-[(tert-butyl-dimethyl-silanyl)-ethynyl]-3-fluor-pyridin**

- Unter Argonatmosphäre werden bei 15°C zu einer Lösung von 3.20 g (12.56 mmol) 2,5-Dibrom-3-fluor-pyridin, 5.22 mL Triethylamin (37.67 mmol), 59.8 mg (0.31 mmol) CuI und 220.3 mg (0.31 mmol) Bis-triphenylphosphan-palladium(II)-chlorid in 30 mL trockenem THF 2.62 mL (13.81 mmol) tert-Butyl-ethynyl-dimethyl-silan zugegeben und das Gemisch 2 h bei RT gerührt. 1 mL tert-Butyl-ethynyl-dimethyl-silan wird zugegeben und erneut 1 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wird i.vac. eingeeengt und der Rückstand in EtOAc aufgenommen. Die organische Phase wird mit halbgesättigter Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung, 5% NH<sub>3</sub>-Lösung und Wasser gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen des Trocken-
- 30

und Lösungsmittels wird der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, PE/DCM 9:1) gereinigt.

Ausbeute: 1.62 g (41% d. Theorie)

$C_{13}H_{17}BrFNSi$  (M= 314.269)

5 ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 314/316 (Br) gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 314/316 (Br)

HPLC-MS: 7.9 min (Methode B)

7.14c 2-[(tert-Butyl-dimethyl-silanyl)-ethinyl]-5-(4-chlor-phenyl)-3-fluor-pyridin

10 Zu einer Lösung von 1.61 g (5.14 mmol) 5-Brom-2-[(tert-butyl-dimethyl-silanyl)-ethinyl]-3-fluor-pyridin und 0.90 g (5.65 mmol) 4-Chlorphenylboronsäure in 30 mL 1,4-Dioxan werden 10 mL MeOH, 10 mL 2 N wässrige  $Na_2CO_3$ -Lösung und 94 mg (0.13 mmol)  $Pd(dppf)Cl_2$  gegeben und das Gemisch 15 min unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird i.vac. eingeeengt und mit EtOAc verdünnt. Die organische Phase wird mit Wasser und halbgesättigter  $Na_2CO_3$ -Lösung gewaschen und über  $Na_2SO_4$  getrocknet. Nach Entfernen  
15 des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, PE/DCM 1:1) gereinigt.

Ausbeute: 1.25 g (70% d. Theorie)

$C_{19}H_{21}ClFNSi$  (M= 345.913)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 346/348 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 346/348 (Cl)

20 HPLC-MS: 8.9 min (Methode B).

7.14d 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethinyl-3-fluor-pyridin

Zu einer Lösung von 1.25 g (3.61 mmol) 2-[(tert-Butyl-dimethyl-silanyl)-ethinyl]-5-(4-chlor-phenyl)-3-fluor-pyridin in 30 mL DCM werden bei RT 1.14 g (3.61 mmol) TBAF gegeben und  
25 das Gemisch 2 h bei RT gerührt. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen und über  $Na_2SO_4$  getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand mit PE verrührt, der Niederschlag abfiltriert, mit PE gewaschen und an Luft getrocknet.

Ausbeute: 0.72 g (86% d. Theorie)

$C_{13}H_7ClFN$  (M= 231.653)

30 ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 232/234 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 232/234 (Cl)

HPLC-MS: 5.8 min (Methode B).

7.14e 1-((E)-3-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-3-fluor-pyridin-2-ylethinyl]-phenyl}-allyl)-4-methyl-piperidin-4-ol

35 Hergestellt nach allgemeiner Arbeitsvorschrift I aus 200 mg (0.56 mmol) 1-[(E)-3-(4-Iod-phenyl)-allyl]-4-methyl-piperidin-4-ol und 130 mg (0.56 mmol) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethinyl-3-

fluor-pyridin (mit  $\text{Pd(dppf)Cl}_2$  als Katalysator, Triethylamin als Base und THF als Lösungsmittel).

Ausbeute: 55 mg (21% d. Theorie)

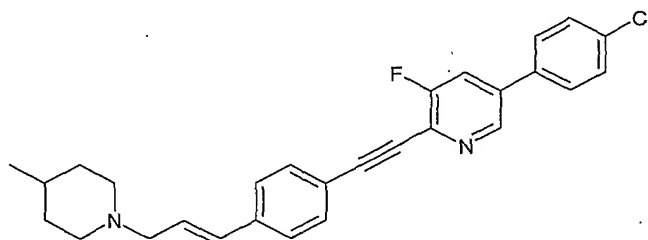
$\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{ClFN}_2\text{O}$  (M= 460.970)

5 ber.: Molpeak  $(\text{M}+\text{H})^+$ : 461/463 (Cl)      gef.: Molpeak  $(\text{M}+\text{H})^+$ : 461/463 (Cl)

Retentionszeit HPLC: 5.6 min (Methode D).

### Beispiel 7.15

5-(4-Chlor-phenyl)-3-fluor-2-{4-[(E)-3-(4-methyl-piperidin-1-yl)-propenyl]-phenyl-ethinyl}-pyridin



Hergestellt nach allgemeiner Arbeitsvorschrift I aus 200 mg (0.59 mmol) 1-[(E)-3-(4-Iod-phenyl)-allyl]-4-methyl-piperidin und 136 mg (0.59 mmol) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethinyl-3-fluor-pyridin (mit  $\text{Pd(dppf)Cl}_2$  als Katalysator, Triethylamin als Base und THF als Lösungsmittel).

15 Ausbeute: 40 mg (15% d. Theorie)

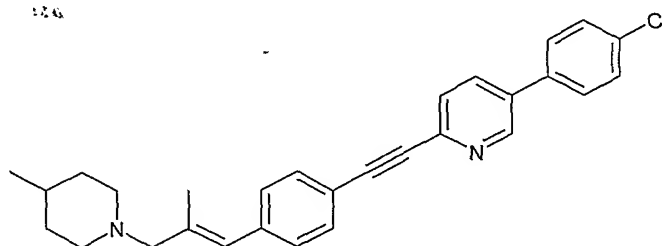
$\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{ClFN}_2$  (M= 444.971)

ber.: Molpeak  $(\text{M}+\text{H})^+$ : 445/447 (Cl)      gef.: Molpeak  $(\text{M}+\text{H})^+$ : 445/447 (Cl)

Retentionszeit HPLC: 6.0 min (Methode D).

### 20 Beispiel 8

(E)-5-(4-Chlor-phenyl)-2-{4-[2-methyl-3-(4-methyl-piperidin-1-yl)-propenyl]-phenylethinyl}-pyridin



8a 2-(4-Brom-phenylethinyl)-5-(4-chlor-phenyl)-pyridin

25 Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 4-Brom-iodbenzol (566 mg, 2.00 mmol) und 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethinyl-pyridin (460 mg, 2.00 mmol).

Ausbeute: 600 mg (81.4 % d. Theorie)

$C_{19}H_{11}BrClN$  (M= 368.654)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 368/370/372 (BrCl) gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 368/370/372 (BrCl) R<sub>F</sub>-Wert: 0.78 (Kieselgel, PE/DCM 1:1).

5 8b 5-(4-Chlor-phenyl)-2-(4-iod-phenylethynyl)-pyridin

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift II aus 2-(4-Brom-phenylethynyl)-5-(4-chlor-phenyl)-pyridin (600 mg, 1.63 mmol).

Ausbeute: 500 mg (73.9 % d. Theorie)

$C_{19}H_{11}ClIN$  (M= 415.655)

10 ber.: Molpeak (M)<sup>+</sup>: 416/418 (Cl) gef.: Molpeak (M)<sup>+</sup>: 416/418 (Cl)

Retentionszeit HPLC: 7.76 min (Methode B).

8c (E)-3-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenyl}-2-methyl-prop-2-en-1-ol

15 Zu einer Lösung von 500 mg (1.20 mmol) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-(4-iod-phenylethynyl)-pyridin in 2.0 mL DMF in einer Argonatmosphäre werden nacheinander 195 mg (2.70 mmol) 2-Methyl-2-propen-1-ol, 200 mg (1.20 mmol) Silberacetat, 13 mg (0.06 mmol) Palladium(II)acetat und 31 mg (0.12 mmol) Triphenylphosphan gegeben. Das Reaktionsgemisch wird 2 Tage bei 75°C geschüttelt. Weitere 89 mg (0.55 mmol) 2-Methyl-2-propen-1-ol werden hinzugegeben und das Reaktionsgemisch wird weitere 4 Tage bei 75°C gerührt. Nach Abkühlen der  
20 Reaktionslösung wird mit 70 mL DCM und 30 mL Wasser verdünnt. Nach Filtration wird die organische Phase über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel i.vac. entfernt. Weitere Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (PE nach PE/EtOAc 7:3).

Ausbeute: 60 mg (13.9 % d. Theorie)

$C_{23}H_{20}ClNO$  (M= 359.85)

25 ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 360/362 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 360/362 (Cl)

Retentionszeit HPLC: 6.30 min (Methode B).

8d (E)-5-(4-Chlor-phenyl)-2-{4-[2-methyl-3-(4-methyl-piperidin-1-yl)-propenyl]-phenylethynyl}-pyridin

30 Zu einer Lösung von 60.0 mg (0.17 mmol) (E)-3-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenyl}-2-methyl-prop-2-en-1-ol in 5.0 mL DCM werden 15.0 µL (0.19 mmol) Methansulfonsäurechlorid und 30 µL (0.22 mmol) Triethylamin gegeben. Die Reaktion wird 4 h bei RT gerührt und weitere 15.0 µL (0.19 mmol) Methansulfonsäurechlorid und 30 µL (0.22 mmol) Triethylamin werden zugegeben. Die Reaktionslösung wird 2 h bei RT gerührt und  
35 dann werden 0.50 mL (4.23 mmol) 4-Methylpiperidin zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird



2 h bei RT gerührt und dann mit 30 mL DCM verdünnt. Die organische Phase wird dreimal mit Wasser gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel i.vac. entfernt. Weitere Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (DCM nach DCM/MeOH/ $\text{NH}_3$  9:1:0.1).

5 Ausbeute: 10 mg (13.6 % d. Theorie)

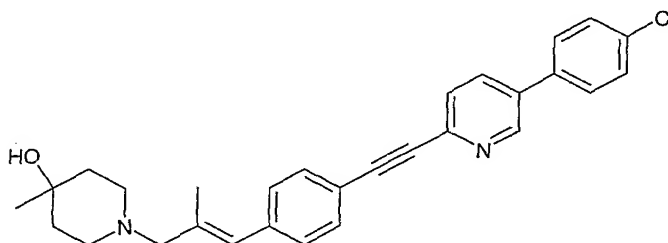
$\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{ClN}_2$  (M= 440.988)

ber.: Molpeak  $(\text{M}+\text{H})^+$ : 441/443 (Cl) gef.: Molpeak  $(\text{M}+\text{H})^+$ : 441/443 (Cl)

$R_f$ -Wert: 0.15 (Kieselgel, DCM/MeOH/ $\text{NH}_3$  95:5:0.5).

# 10 Beispiel 8.1

1-((E)-3-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenyl}-2-methyl-allyl)-4-methyl-piperidin-4-ol



8.1a 2-[4-((E)-3-Chlor-2-methyl-propenyl)-phenylethynyl]-5-(4-chlor-phenyl)-pyridin

15 Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 1.10 g (3.06 mmol) (E)-3-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenyl}-2-methyl-prop-2-en-1-ol (Beispiel 8c) in 100 mL DCM werden 0.27 mL (3.36 mmol) Pyridin gegeben und dann langsam 0.25 mL (3.36 mmol)  $\text{SOCl}_2$  zugetropft. Die Reaktionslösung wird auf RT gebracht und 1 h nachgerührt. Man versetzt mit Eiswasser, trennt die organische Phase ab, wäscht diese mehrmals mit Wasser und trocknet über  $\text{MgSO}_4$ . Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, Gradient PE zu PE/DCM 1:4) gereinigt.

Ausbeute: 160 mg (14% d. Theorie)

$\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{N}$  (M= 378.293)

ber.: Molpeak  $(\text{M}+\text{H})^+$ : 378/380/382 (2 Cl) gef.: Molpeak  $(\text{M}+\text{H})^+$ : 378/380/382 (2 Cl)

25 Retentionszeit HPLC: 7.9 min (Methode F).

8.1b 1-((E)-3-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenyl}-2-methyl-allyl)-4-methyl-piperidin-4-ol

30 Zu einer Lösung von 40 mg (0.11 mmol) 2-[4-((E)-3-Chlor-2-methyl-propenyl)-phenylethynyl]-5-(4-chlor-phenyl)-pyridin in 1 mL DMF werden 22 mg (0.19 mmol) 4-Methyl-piperidin-4-ol gegeben und das Reaktionsgemisch 1 h bei 60°C gerührt. Die Reaktionslösung wird ohne

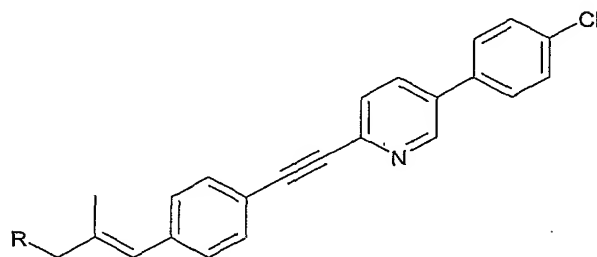
weitere Aufarbeitung via HPLC gereinigt. Die das Produkt enthaltenden Fraktionen werden vereinigt und lyophilisiert.

Ausbeute: 20 mg (39% d. Theorie)

$C_{29}H_{29}ClN_2O$  ( $M = 457.006$ )

- 5 ber.: Molpeak  $(M+H)^+$ : 457/459 (Cl)      gef.: Molpeak  $(M+H)^+$ : 457/459 (Cl)  
Retentionszeit HPLC: 7.4 min (Methode A).

Analog werden folgende Beispiele ausgehend von jeweils 40 mg 2-[4-((E)-3-Chlor-2-methyl-propenyl)-phenylethynyl]-5-(4-chlor-phenyl)-pyridin hergestellt:

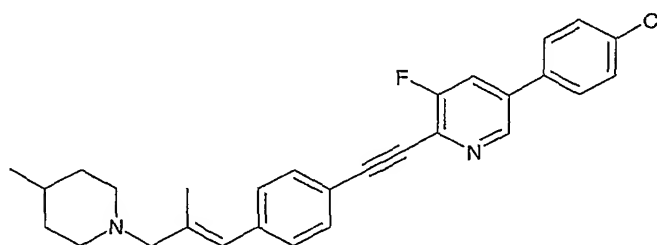


10

Beispiel	R	Ausbeute (%)	Summenformel	Massen-spektrum	Retentions-zeit HPLC (Methode)
8.2		42	$C_{28}H_{27}ClN_2$	427/429 $[M+H]^+$	8.0 min (A)
8.3		34	$C_{30}H_{28}ClF_3N_2O$	525/527 $[M+H]^+$	8.1 min (A)

#### Beispiel 8.4

5-(4-Chlor-phenyl)-3-fluor-2-{4-[(E)-2-methyl-3-(4-methyl-piperidin-1-yl)-propenyl]-phenylethynyl}-pyridin



15

8.4a (E)-3-(4-Iod-phenyl)-2-methyl-prop-2-en-1-ol

Hergestellt nach der allgemeinen Versuchsvorschrift II aus 1.0 g (4.40 mmol) (E)-3-(4-Brom-phenyl)-2-methyl-prop-2-en-1-ol

Ausbeute: 1.1 g (91% d. Theorie)

$C_{10}H_{11}IO$  (M= 274.098)

ber.: Molpeak (M)<sup>+</sup>: 274                      gef.: Molpeak (M)<sup>+</sup>: 274

Retentionszeit HPLC: 5.5 min (Methode B).

5

8.4b 1-((E)-3-Chlor-2-methyl-propenyl)-4-iod-benzol

Hergestellt analog Beispiel 7.12d aus 1.10 g (4.01 mmol) (E)-3-(4-Iod-phenyl)-2-methyl-prop-2-en-1-ol und 0.35 mL (4.82 mmol)  $SOCl_2$ , wobei zur Vervollständigung der Reaktion die Lösung über Nacht bei RT gerührt wird.

10 Ausbeute: 1.1 g (94% d. Theorie)

$C_{10}H_{10}ClI$  (M= 292.544)

ber.: Molpeak (M)<sup>+</sup>: 292/294 (Cl)                      gef.: Molpeak (M)<sup>+</sup>: 292/294 (Cl)

8.4c 1-[(E)-3-(4-Iod-phenyl)-2-methyl-allyl]-4-methyl-piperidin

15 Zu einer Lösung von 550 mg (1.88 mmol) 1-((E)-3-Chlor-2-methyl-propenyl)-4-iod-benzol in 5 mL DMF werden 0.89 mL (7.52 mmol) 4-Methyl-piperidin gegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt. Zur Reaktionslösung wird Wasser gegeben, erschöpfend mit EtOAc extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über  $MgSO_4$  getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand  
20 chromatographisch (Kieselgel, Gradient PE zu PE/EtOAc 4:1) gereinigt.

Ausbeute: 140 mg (21% d. Theorie)

$C_{16}H_{22}IN$  (M= 355.257)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 356                      gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 356

Retentionszeit HPLC: 5.8 min (Methode A).

25

8.4d 5-(4-Chlor-phenyl)-3-fluor-2-{4-[(E)-2-methyl-3-(4-methyl-piperidin-1-yl)-propenyl]-phenylethynyl}-pyridin

Hergestellt nach allgemeiner Arbeitsvorschrift I aus 70 mg (0.20 mmol) 1-[(E)-3-(4-Iod-phenyl)-2-methyl-allyl]-4-methyl-piperidin und 46 mg (0.20 mmol) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethynyl-3-fluor-pyridin (mit  $Pd(dppf)Cl_2$  als Katalysator, Triethylamin als Base und THF als  
30 Lösungsmittel).

Ausbeute: 4 mg (4% d. Theorie)

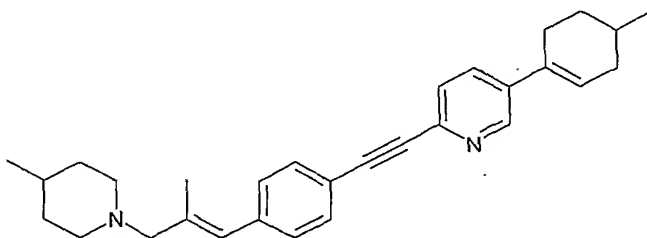
$C_{29}H_{28}ClFN_2$  (M= 458.997)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 459/461 (Cl)                      gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 459/461 (Cl)

35 Retentionszeit HPLC: 6.2 min (Methode D).

**Beispiel 8.5**

5-(4-Methyl-cyclohex-1-enyl)-2-{4-[(E)-2-methyl-3-(4-methyl-piperidin-1-yl)-propenyl]-phenylethynyl}-pyridin



- 5 Hergestellt nach allgemeiner Arbeitsvorschrift I aus 70 mg (0.20 mmol) 1-[(E)-3-(4-Iod-phenyl)-2-methyl-allyl]-4-methyl-piperidin und 39 mg (0.20 mmol) 2-Ethynyl-5-(4-methyl-cyclohex-1-enyl)-pyridin (mit Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> als Katalysator, Triethylamin als Base und THF als Lösungsmittel).

Ausbeute: 5 mg (6% d. Theorie)

- 10 C<sub>30</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub> (M= 424.620)

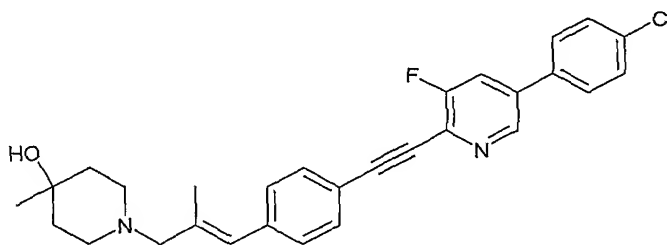
ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 425

gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 425

Retentionszeit HPLC: 6.1 min (Methode D).

**Beispiel 8.6**

- 15 1-((E)-3-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-3-fluor-pyridin-2-ylethynyl]-phenyl}-2-methyl-allyl)-4-methyl-piperidin-4-ol



8.6a 1-[(E)-3-(4-Iod-phenyl)-2-methyl-allyl]-4-methyl-piperidin-4-ol

- Zu einer Lösung von 550 mg (1.88 mmol) 1-((E)-3-Chlor-2-methyl-propenyl)-4-iod-benzol und  
 20 0.79 mL (5.64 mmol) Triethylamin in 5 mL DMF werden 433 mg (3.76 mmol) 4-Methyl-piperidin-4-ol gegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt. Man engt i.vac. ein, nimmt den Rückstand in Wasser auf, extrahiert erschöpfend mit EtOAc, wäscht die vereinigten organischen Phasen zweimal mit Wasser und trocknet über MgSO<sub>4</sub>. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand chromatographisch  
 25 (Kieselgel, Gradient EtOAc zu EtOAc/MeOH 9:1) gereinigt.

Ausbeute: 170 mg (24% d. Theorie)

C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>INO (M= 371.256)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 372gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 372

8.6b 1-((E)-3-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-3-fluor-pyridin-2-ylethynyl]-phenyl}-2-methyl-allyl)-4-methyl-piperidin-4-ol

- 5 Hergestellt nach allgemeiner Arbeitsvorschrift I aus 85 mg (0.23 mmol) 1-[(E)-3-(4-Iod-phenyl)-2-methyl-allyl]-4-methyl-piperidin-4-ol und 53 mg (0.23 mmol) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethynyl-3-fluor-pyridin (mit Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> als Katalysator, Triethylamin als Base und THF als Lösungsmittel).

Ausbeute: 25 mg (23% d. Theorie)

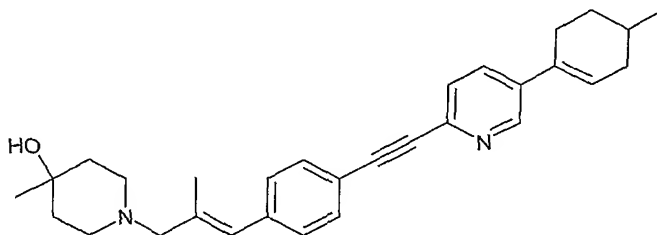
- 10 C<sub>29</sub>H<sub>28</sub>ClFN<sub>2</sub>O (M= 474.997)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 475/477 (Cl)gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 475/477 (Cl)

Retentionszeit HPLC: 5.8 min (Methode D).

### Beispiel 8.7

- 15 4-Methyl-1-((E)-2-methyl-3-{4-[5-(4-methyl-cyclohex-1-enyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenyl}-allyl)-piperidin-4-ol



- 20 Hergestellt nach allgemeiner Arbeitsvorschrift I aus 85 mg (0.23 mmol) 1-[(E)-3-(4-Iod-phenyl)-2-methyl-allyl]-4-methyl-piperidin-4-ol und 45 mg (0.23 mmol) 2-Ethynyl-5-(4-methyl-cyclohex-1-enyl)-pyridin (mit Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> als Katalysator, Triethylamin als Base und THF als Lösungsmittel).

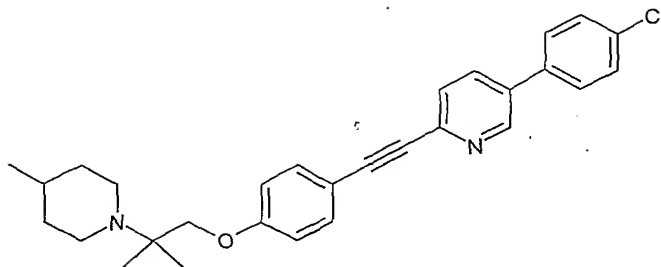
Ausbeute: 7 mg (7% d. Theorie)

C<sub>30</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O (M= 440.620)ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 441gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 441

- 25 Retentionszeit HPLC: 5.7 min (Methode D).

### Beispiel 9

5-(4-Chlor-phenyl)-2-{4-[2-methyl-2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-propoxy]-phenylethynyl}pyridin



9a 2-Methyl-2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-propionsäure-ethylester

Eine Lösung von 3.72 mL (25.0 mmol) 2-Brom-2-methyl-propionsäure-ethylester in 40 mL 4-Methylpiperidin wird über Nacht bei 70°C gerührt und dann das Lösungsmittel i.vac. entfernt.  
 5 Der Rückstand wird in EtOAc und Wasser aufgenommen. Die organische Phase wird über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel i.vac. entfernt. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 3.00 g (56.3 % d. Theorie)

C<sub>12</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub> (M= 213.317)

10 ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 214 gef.: Molpeak/GC-MS (M+H)<sup>+</sup>: 214  
 Retentionszeit HPLC: 3.87 min (Methode A).

9b 2-Methyl-2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-propan-1-ol

Zu einer Lösung von 3.00 g (9.14 mmol) 2-Methyl-2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-propionsäure-ethylester in 20 mL THF wird bei RT 9.20 mL (9.20 mmol) einer 1 M Lithiumaluminiumhydrid-Lösung in THF zugetropft. Die Reaktionslösung wird auf 50°C erwärmt und über Nacht gerührt. Nach Abkühlung wird mit Eiswasser verdünnt und die wässrige Phase mit Diethylether extrahiert. Die organische Phase wird über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel i.vac. entfernt. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt.

20 Ausbeute: 2.02 g (71.0 % d. Theorie; Gehalt 55%)

C<sub>10</sub>H<sub>21</sub>NO (M= 171.280)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 172 gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 172

Retentionszeit HPLC: 1.88 min (Methode A).

25 9c 1-[2-(4-Iod-phenoxy)-1,1-dimethyl-ethyl]-4-methyl-piperidin

Zu einer Lösung von 1.00 g (3.21 mmol; 55% Gehalt) 2-Methyl-2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-propan-1-ol in 20 mL DCM werden 700 mg (3.18 mmol) 4-Iodphenol und 1.25 g (4.77 mmol) Triphenylphosphin gegeben. Unter Kühlung wird langsam 1.00 mL (4.79 mmol) DIAD zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 2 h bei RT gerührt. Wasser wird zugegeben, die  
 30 organische Phase abgetrennt, zweimal mit Wasser extrahiert, die vereinigten organischen

Phasen über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel i.vac. entfernt. Weitere Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (EtOAc).

Ausbeute: 1.85 g (84.9 % d. Theorie; Gehalt 55%)

$\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{INO}$  ( $M = 373.272$ )

5 ber.: Molpeak ( $M$ )<sup>+</sup>: 373 gef.: Molpeak ( $M$ )<sup>+</sup>: 373

Retentionszeit HPLC: 6.09 min (Methode A).

9d 5-(4-Chlor-phenyl)-2-{4-[2-methyl-2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-propoxy]-phenylethynyl}pyridin

10 Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 1-[2-(4-Iod-phenoxy)-1,1-dimethyl-ethyl]-4-methyl-piperidin (200 mg, 0.54 mmol) und 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethinyl-pyridin (110 mg, 0.50 mmol).

Ausbeute: 25 mg (10.1% d. Theorie)

$\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{ClN}_2\text{O}$  ( $M = 459.022$ )

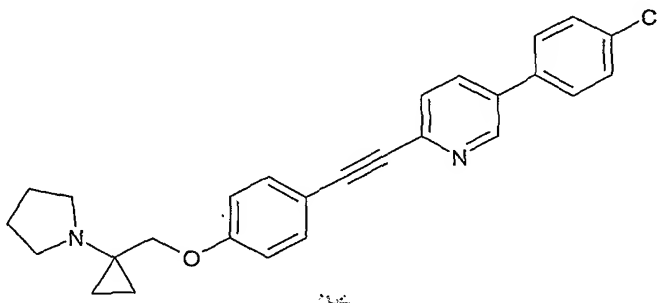
15 ber.: Molpeak ( $M+H$ )<sup>+</sup>: 459/461 (Cl) gef.: Molpeak ( $M+H$ )<sup>+</sup>: 459/461 (Cl)

Retentionszeit HPLC: 5.7 min (Methode A).

### Beispiel 10

5-(4-Chlor-phenyl)-2-[4-(1-pyrrolidin-1-yl-cyclopropylmethoxy)-phenylethynyl]-pyridin

20



10a 1-(4-Iod-phenoxy)-cyclopropylamin

25 Zu einer Lösung von 13.8 g (65.1 mmol) (4-Iod-phenoxy)-acetonitril in 250 mL Diethylether werden unter Eis-/Isopropanolkühlung 22.1 mL (72.7 mmol) Titan(IV)-isopropylat zugetropft. Dann werden 43.4 mL (130 mmol) einer 3 M Ethylmagnesiumbromid-Lösung in Diethylether bei 0°C zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird 30 min gerührt. Anschließend werden 16.5 mL (130 mmol) Bortrifluorid-Diethylether-Komplex schnell hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 30 min gerührt und dann werden unter Eiskühlung 200 mL einer 1 M

30 Natronlauge-Lösung zugegeben. Nach einer Stunde wird die wässrige Phase mit 300 mL

Diethylether extrahiert. Die organische Phase wird über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel i.vac. auf 400 mL reduziert. Die organische Phase wird mit 180 mL gesättigter  $\text{Na}_2\text{SO}_3$ -Lösung gewaschen und zweimal mit je 400 mL 0.05 M Salzsäure-Lösung gewaschen. Die wässrige Phase wird mit 30%iger Natronlauge alkalisch gestellt und mit 400 mL DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel i.vac. entfernt. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 7.67 g (48.7 % d. Theorie)

$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{BrNO}$  (M= 242.112)

10 ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 242/244 (Br) gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 242/244 (Br)  
Retentionszeit HPLC: 4.96 min (Methode A).

10b 1-[1-(4-Brom-phenoxy-methyl)-cyclopropyl]-pyrrolidin

Zu einer Lösung von 1.00 g (4.13 mmol) 1-(4-Iod-phenoxy-methyl)-cyclopropylamin in 50 mL DMF werden 0.50 mL 1,4-Dibrombutan und 1.14 g (8.26 mmol)  $\text{K}_2\text{CO}_3$  gegeben. Das Reaktionsgemisch wird 24 h bei 80°C gerührt. Das Lösungsmittel wird i.vac. entfernt und der Rückstand mit 100 mL Wasser und 200 mL EtOAc versetzt. Die organische Phase wird abgetrennt, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel i.vac. entfernt. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt.

20 Ausbeute: 1.33 g (108.6 % d. Theorie)

$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{BrNO}$  (M= 296.203)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 296/298 (Br) gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 296/298 (Br)  
Retentionszeit HPLC: 6.03 min (Methode A).

25 10c 1-[1-(4-Iod-phenoxy-methyl)-cyclopropyl]-pyrrolidin

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift II aus 1-[1-(4-Brom-phenoxy-methyl)-cyclopropyl]-pyrrolidin (1.22 g; 4.12 mmol).

Ausbeute: 473 mg (33.5 % d. Theorie)

$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{INO}$  (M= 343.209)

30 ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 344 gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 344  
Retentionszeit HPLC: 6.17 min (Methode A).

10d 5-(4-Chlor-phenyl)-2-[4-(1-pyrrolidin-1-yl-cyclopropylmethoxy)-phenylethynyl]-pyridin



Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 1-[1-(4-Iod-phenoxy)methyl]-cyclopropyl-pyrrolidin (100 mg, 0.29 mmol) und 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethinyl-pyridin (78 mg, 0.36 mmol).

Ausbeute: 15 mg (12.0 % d. Theorie)

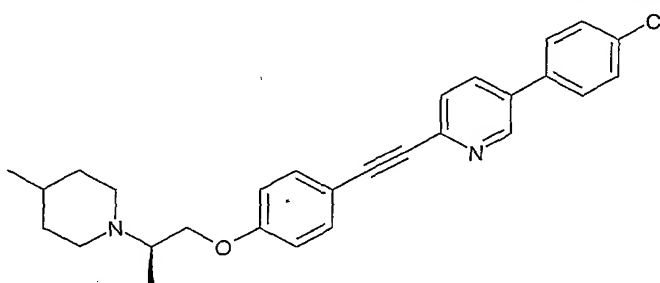
5  $C_{27}H_{25}ClN_2O$  (M= 428.953)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 429/431 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 429/431 (Cl)

Retentionszeit HPLC: 8.28 min (Methode A).

### Beispiel 11.1

10 (R)-5-(4-Chlor-phenyl)-2-{4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-propoxy]-phenylethynyl}-pyridin



11.1a (R)-2-[2-(4-Iod-phenoxy)-1-methyl-ethyl]-isoindol-1,3-dion

Zu einer Lösung von 8.80 g (30.0 mmol) 4-Iodphenol und 10.5 g (40.0 mmol)

15 Triphenylphosphin in 180 mL THF in einer Stickstoffatmosphäre werden 5.40 g (26.3 mmol) (R)-2-(2-Hydroxy-1-methyl-ethyl)-isoindol-1,3-dion in 40 mL THF zugegeben. Die Reaktionslösung wird auf 0°C abgekühlt und 7.93 mL (40.0 mmol) DIAD in 20 mL THF werden zugegeben, das Eisbad entfernt und über Nacht bei RT gerührt. Nochmals 10.5 g (40.0 mmol) Triphenylphosphin und 6.0 mL (30.3 mmol) DIAD werden zugegeben und  
20 weitere 4 h gerührt. Das Lösungsmittel wird i.vac. entfernt und der Rückstand in EtOAc aufgenommen. Die organische Phase wird zweimal mit halbgesättigter Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel i.vac. entfernt. Der Rückstand wird mit TBME und DIPE versetzt. Nach Filtration wird das Lösungsmittel i.vac. entfernt. Weitere Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (PE/EtOAc 9:1 nach  
25 PE/EtOAc 6:4). Der Rückstand wird in EtOAc aufgenommen, zweimal mit 1 M Natronlauge gewaschen, die organische Phase über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel i.vac. entfernt.

Ausbeute: 6.60 g (61.6 % d. Theorie)

$C_{17}H_{14}INO_3$  (M= 407.202)

30 ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 408 gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 408

Retentionszeit HPLC: 6.41 min (Methode B).

11.1b (R)-2-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-1-methyl-ethyl)-isoindol-1,3-dion

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus (R)-2-[2-(4-Iod-phenoxy)-1-methyl-ethyl]-isoindol-1,3-dion (1.00 g, 2.46 mmol) und 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethynyl-pyridin (643 mg, 2.80 mmol).

Ausbeute: 700 mg (57.8 % d. Theorie)

$C_{30}H_{21}ClN_2O_3$  (M= 492.952)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 493/495 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 493/495 (Cl)

10  $R_f$ -Wert: 0.60 (Kieselgel, PE/EtOAc 6:4).

11.1c (R)-2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-1-methyl-ethylamin

Zu einer Lösung von 700 mg (1.42 mmol) (R)-2-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-1-methyl-ethyl)-isoindol-1,3-dion in 3.0 mL Toluol werden 3.0 mL Methylamin (40% in Wasser) gegeben und die Reaktionslösung über Nacht gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit 80 mL DCM versetzt, dreimal mit Wasser extrahiert, über  $MgSO_4$  getrocknet und das Lösungsmittel i.vac. entfernt. Der Rückstand wird mit TBME verrührt und nach Filtration an der Luft getrocknet. Das Succinimid ist nur partiell geöffnet worden. Daher wird der Rückstand mit 5.0 mL 40% Methylamin und 5.0 mL Toluol versetzt und in einem geschlossenen Gefäß 3 Tage bei 60°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit 120 mL DCM verdünnt. Die organische Phase wird dreimal mit Wasser extrahiert, über  $MgSO_4$  getrocknet und das Lösungsmittel i.vac. entfernt. Der Rückstand wird mit TBME und EtOAc verrührt und nach Filtration an der Luft getrocknet.

Ausbeute: 250 mg (48.5 % d. Theorie)

25  $C_{22}H_{19}ClN_2O$  (M= 362.852)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 363/365 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 363/365 (Cl)

$R_f$ -Wert: 0.08 (Kieselgel, DCM/MeOH 9:1).

11.1d (R)-5-(4-Chlor-phenyl)-2-{4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-propoxy]-phenylethynyl}-pyridin

Zu einer Lösung von 80.0 mg (0.22 mmol) (R)-2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-1-methyl-ethylamin in 2.00 mL DMF werden 61.0 mg (0.25 mmol) 1,5-Dibrom-3-methylpentan und 75.0 mg (0.54 mmol)  $K_2CO_3$  gegeben. Das Gemisch wird über Nacht bei 50°C geschüttelt. Nach Abkühlen fällt ein Niederschlag aus, der mit etwas Wasser versetzt wird. Nach Filtration wird mit Wasser und i-Propanol gewaschen. Weitere Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (DCM/MeOH/ $NH_3$  9:1:0.1).

Ausbeute: 24 mg (25.0 % d. Theorie)

$C_{28}H_{29}ClN_2O$  (M= 444.995)

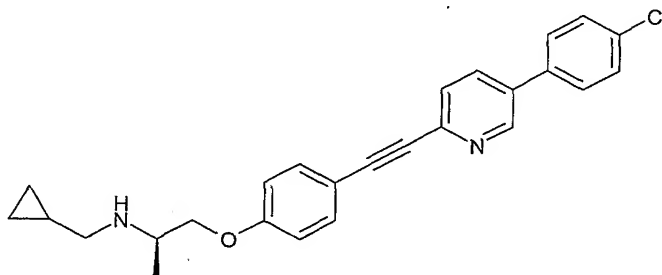
ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 445/447 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 445/447 (Cl)

R<sub>F</sub>-Wert: 0.12 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH<sub>3</sub> 95:5:0.5).

5

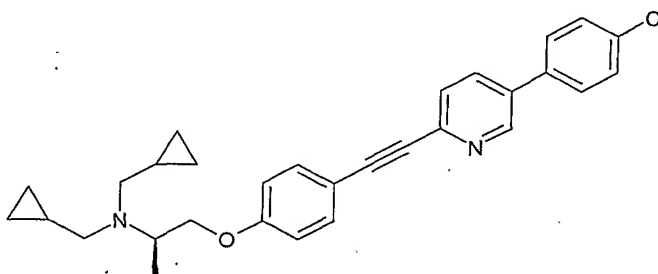
### Beispiel 11.2 und 11.3

11.2: (R)-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-1-methyl-ethyl)-cyclopropylmethyl-amin



10

11.3: (R)-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-1-methyl-ethyl)-bis-cyclopropylmethyl-amin



15 11.2 und 11.3

Eine Lösung von 190 mg (0.52 mmol) (R)-2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-1-methyl-ethylamin und 0.06 mL (0.80 mmol) Cyclopropancarboxaldehyd in 75 mL THF wird 1 h bei RT gerührt und dann werden 339 mg (1.60 mmol) NaBH(OAc)<sub>3</sub> und 0.01 mL (0.25 mmol) Eisessig zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 2 h bei RT gerührt. Ein Teil  
 20 des Lösungsmittel wird i.vac. entfernt und der Rückstand mit 50 mL EtOAc und 30 mL gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung verdünnt. Die organische Phase wird mit Wasser extrahiert, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel i.vac. entfernt. Weitere Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (DCM nach DCM/MeOH/NH<sub>3</sub> 9:1:0.1). Die gewünschten Fraktionen werden eingeeengt und die jeweiligen Rückstände mit TBME und DIPE verrieben  
 25 und nach Filtration an der Luft getrocknet.

11.2: (R)-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-1-methyl-ethyl)-cyclopropylmethyl-amin

Ausbeute: 27 mg (12.4 % d. Theorie)

$C_{26}H_{25}ClN_2O$  (M= 416.942)

5 ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 417/419 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 417/419 (Cl)

R<sub>F</sub>-Wert: 0.56 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH<sub>3</sub> 9:1:0.1).

11.3: (R)-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-1-methyl-ethyl)-bis-cyclopropylmethyl-amin:

Ausbeute: 58 mg (23.5 % d. Theorie)

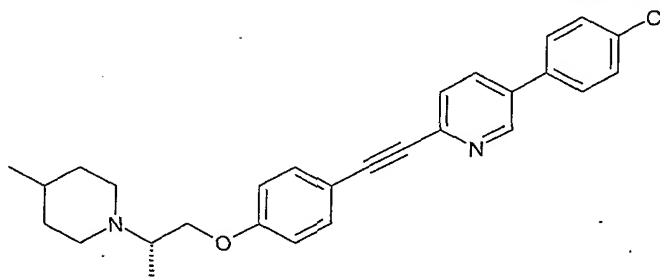
10  $C_{30}H_{31}ClN_2O$  (M= 471.033)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 471/473 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 471/473 (Cl)

R<sub>F</sub>-Wert: 0.87 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH<sub>3</sub> 9:1:0.1).

### Beispiel 12.1

15 (S)-5-(4-Chlor-phenyl)-2-{4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-propoxy]-phenylethynyl}-pyridin



12.1a (S)-2-[2-(4-Iod-phenoxy)-1-methyl-ethyl]-isoindol-1,3-dion

Analog 11.1a werden aus 6.30 g (30.7 mmol) (S)-2-(2-Hydroxy-1-methyl-ethyl)-isoindol-1,3-dion, 7.04 g (32.0 mmol) 4-Iodphenol, 23.6 g (90.0 mmol) Triphenylphosphin und 17.8 mL (90.0 mmol) DIAD das Produkt erhalten.

Ausbeute: 2.50 g (20.0 % d. Theorie)

$C_{17}H_{14}INO_3$  (M= 407.202)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 408 gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 408

Retentionszeit HPLC: 6.41 min (Methode B).

25

12.1b (S)-2-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-1-methyl-ethyl)-isoindol-1,3-dion

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus (R)-2-[2-(4-Iod-phenoxy)-1-methyl-ethyl]-isoindol-1,3-dion (2.50 g, 6.14 mmol) und 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethynyl-pyridin (1.49 g, 6.50 mmol).

30

Ausbeute: 1.30 g (43.0 % d. Theorie)

$C_{30}H_{21}ClN_2O_3$  (M= 492.952)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 493/495 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 493/495 (Cl)

Retentionszeit HPLC: 7.18 min (Methode A).

5

12.1c (S)-2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-1-methyl-ethylamin

Analog 11.1c werden aus 1.30 g (2.64 mmol) (S)-2-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-1-methyl-ethyl)-isoindol-1,3-dion und 6 mL 40%-iger Methylamin-Lösung in Wasser das Produkt erhalten.

10 Ausbeute: 650 mg (67.9 % d. Theorie)

$C_{22}H_{19}ClN_2O$  (M= 362.852)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 363/365 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 363/365 (Cl)

Retentionszeit HPLC: 4.87 min (Methode B).

15 12.1d (S)-5-(4-Chlor-phenyl)-2-{4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-propoxy]-phenylethynyl}-pyridin

Analog 11.1 d wird aus 100 mg (0.28 mmol) (S)-2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-1-methyl-ethylamin und 76 mg (0.31 mmol) 1,5-Dibrom-3-methylpentan das Produkt erhalten.

20 Ausbeute: 20 mg (16.3 % d. Theorie)

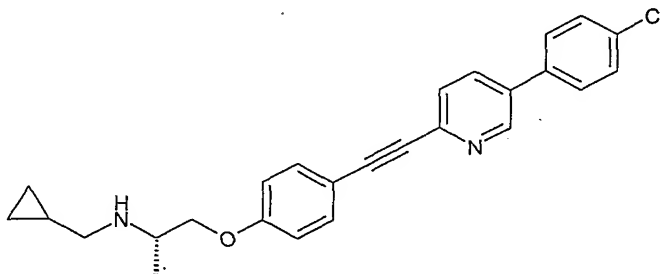
$C_{28}H_{29}ClN_2O$  (M= 444.995)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 445/447 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 445/447 (Cl)

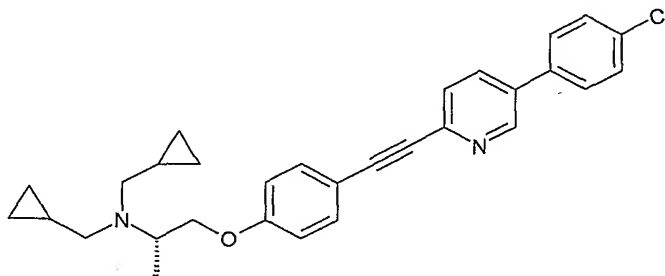
R<sub>F</sub>-Wert: 0.48 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH<sub>3</sub> 9:1:0.1).

## 25 Beispiel 12.2 und 12.3

12.2: (S)-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-1-methyl-ethyl)-cyclopropylmethyl-amin



12.3: (S)-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-1-methyl-ethyl)-bis-cyclopropylmethyl-amin



5 12.2 und 12.3

Eine Lösung von 290 mg (0.80 mmol) (S)-2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-1-methyl-ethylamin und 0.09 mL (1.20 mmol) Cyclopropancarboxaldehyd in 75 mL THF wird 1 h bei RT gerührt. Dann werden 509 mg (2.40 mmol)  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  und 0.02 mL (0.40 mmol) Eisessig zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 2 h bei RT gerührt. Ein Teil  
 10 des Lösungsmittel wird i.vac. entfernt und der Rückstand mit 50 mL EtOAc und 30 mL gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung verdünnt. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel i.vac. entfernt. Weitere Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (DCM nach DCM/MeOH/ $\text{NH}_3$  9:1:0.1). Die gewünschten Fraktionen werden eingeeengt und die jeweiligen Rückstände mit TBME  
 15 verrieben und nach Filtration an der Luft getrocknet.

12.2: (S)-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-1-methyl-ethyl)-cyclopropylmethyl-amin

Ausbeute: 56 mg (16.8 % d. Theorie)

$\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{O}$  (M= 416.942)

20 ber.: Molpeak  $(\text{M}+\text{H})^+$ : 417/419 (Cl) gef.: Molpeak  $(\text{M}+\text{H})^+$ : 417/419 (Cl)

$R_f$ -Wert: 0.48 (Kieselgel, DCM/MeOH/ $\text{NH}_3$  9:1:0.1).

12.3: (S)-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-1-methyl-ethyl)-bis-cyclopropylmethyl-amin

Ausbeute: 32 mg (9.0 % d. Theorie)

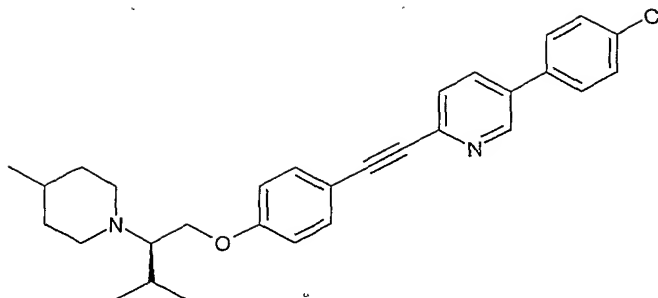
25  $\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{ClN}_2\text{O}$  (M= 471.033)

ber.: Molpeak  $(\text{M}+\text{H})^+$ : 471/473 (Cl) gef.: Molpeak  $(\text{M}+\text{H})^+$ : 471/473 (Cl)

$R_f$ -Wert: 0.82 (Kieselgel, DCM/MeOH/ $\text{NH}_3$  9:1:0.1).

**Beispiel 13**

30 (R)-5-(4-Chlor-phenyl)-2-{4-[3-methyl-2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-butoxy]-phenylethynyl}-pyridin



13a (R)-3-Methyl-2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-butan-1-ol

Zu einer Lösung von 0.50 g (4.85 mmol) R-(-)-2-Amino-3-methyl-1-butanol in 10 mL DMF werden 1.32 g (5.40 mmol) 1,5-Dibrom-3-methylpentan und 1.55 g (11.2 mmol)  $K_2CO_3$  gegeben. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei 50°C gerührt. Nach Abkühlen wird mit 50 mL EtOAc verdünnt und dreimal mit halbgesättigter  $NaHCO_3$ -Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über  $MgSO_4$  getrocknet und das Lösungsmittel i.vac. entfernt. Der Rückstand wird über ein Kieselgelbett (DCM nach DCM/MeOH 8:2) filtriert.

Ausbeute: 350 mg (39.0 % d. Theorie)

$C_{11}H_{23}NO$  (M= 185.306)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 186

gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 186

R<sub>F</sub>-Wert: 0.30 (Kieselgel, DCM/MeOH 9:1).

13b (R)-1-[1-(4-Brom-phenoxy-methyl)-2-methyl-propyl]-4-methyl-piperidin

Zu einer Lösung von 0.35 g (1.89 mmol) (R)-3-Methyl-2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-butan-1-ol in 3.0 mL Toluol werden 0.54 g (1.90 mmol) 4-Brom-iodphenol, 1.24 g (3.80 mmol)  $Cs_2CO_3$ , 68.0 mg (0.38 mmol) 1,10-Phenanthrolin und 36.0 mg (0.19 mmol) CuI gegeben. Das Reaktionsgemisch wird 36 h bei 110°C geschüttelt. Nach Abkühlen mit 40 mL EtOAc verdünnt und zweimal mit je 30 mL Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über  $MgSO_4$  getrocknet und das Lösungsmittel i.vac. entfernt. Weitere Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (DCM nach DCM/MeOH 9:1).

Ausbeute: 100 mg (16.0 % d. Theorie)

$C_{17}H_{26}BrNO$  (M= 340.298)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 340/342 (Br) gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 340/342 (Br)

Retentionszeit HPLC: 4.93 min (Methode B).

13c (R)-1-[1-(4-Iod-phenoxy-methyl)-2-methyl-propyl]-4-methyl-piperidin

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift II aus (R)-1-[1-(4-Brom-phenoxy-methyl)-2-methyl-propyl]-4-methyl-piperidin (0.10 g, 0.29 mmol).

Ausbeute: 60 mg (53.0 % d. Theorie)

$C_{17}H_{26}INO$  (M= 387.299)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 388

gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 388

Retentionszeit HPLC: 7.54 min (Methode A).

- 5 13d (R)-5-(4-Chlor-phenyl)-2-{4-[3-methyl-2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-butoxy]-phenylethynyl}-pyridin

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus (R)-1-[1-(4-Iod-phenoxy-methyl)-2-methyl-propyl]-4-methyl-piperidin (60.0 mg, 0.16 mmol) und 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethynyl-pyridin (35.6 mg, 0.16 mmol).

- 10 Ausbeute: 4.5 mg (6.0 % d. Theorie, Gehalt:: min. 50%)

$C_{30}H_{33}ClN_2O$  (M= 473.049)

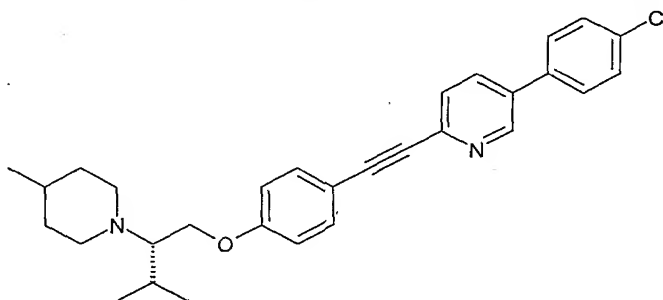
ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 473/475 (Cl)

gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 473/475 (Cl)

Retentionszeit HPLC: 9.65 min (Methode A).

#### 15 Beispiel 14

(S)-5-(4-Chlor-phenyl)-2-{4-[3-methyl-2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-butoxy]-phenylethynyl}-pyridin



14a (S)-3-Methyl-2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-butan-1-ol

- 20 Analog 13a werden aus 1.00 g (9.69 mmol) S-(+)-2-Amino-3-methyl-1-butanol, 2.64 g (10.8 mmol) 1,5-Dibrom-3-methylpentan, 3.10 g (22.4 mmol)  $K_2CO_3$  und 20 mL DMF das Produkt erhalten.

Ausbeute: 2.20 g (98.0 % d. Theorie, 80%)

$C_{11}H_{23}NO$  (M= 185.306)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 186

gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 186

- 25  $R_f$ -Wert: 0.30 (Kieselgel, DCM/MeOH 9:1).

14b (S)-1-[1-(4-Brom-phenoxy-methyl)-2-methyl-propyl]-4-methyl-piperidin

- 30 Analog 13b werden aus 1.1 g (4.75 mmol, 80%) (S)-3-Methyl-2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-butan-1-ol, 1.34 g (4.75 mmol) 4-Brom-iodphenol, 3.10 g (9.50 mmol)  $Cs_2CO_3$ , 0.17 g (0.95 mmol) 1,10-Phenanthrolin, 0.09 g (0.48 mmol) CuI und 10 mL Toluol das Produkt erhalten.



Ausbeute: 0.15 g (9.0 % d. Theorie)

$C_{17}H_{26}BrNO$  (M= 340.298)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 340/342 (Br) gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 340/342 (Br)

Retentionszeit HPLC: 7.4 min (Methode A).

5

14c (S)-1-[1-(4-Iod-phenoxy-methyl)-2-methyl-propyl]-4-methyl-piperidin

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift II aus (S)-1-[1-(4-Brom-phenoxy-methyl)-2-methyl-propyl]-4-methyl-piperidin (0.15 g, 0.44 mmol).

Ausbeute: 0.10 g (59.0 % d. Theorie)

10  $C_{17}H_{26}INO$  (M= 387.299)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 388 gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 388

Retentionszeit HPLC: 4.96 min (Methode D).

14d (S)-5-(4-Chlor-phenyl)-2-{4-[3-methyl-2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-butoxy]-phenylethynyl}-pyridin

15

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus (S)-1-[1-(4-Iod-phenoxy-methyl)-2-methyl-propyl]-4-methyl-piperidin (100 mg, 0.26 mmol) und 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethinyl-pyridin (61.0 mg, 0.28 mmol).

Ausbeute: 20.0 mg (13.0 % d. Theorie, 80%)

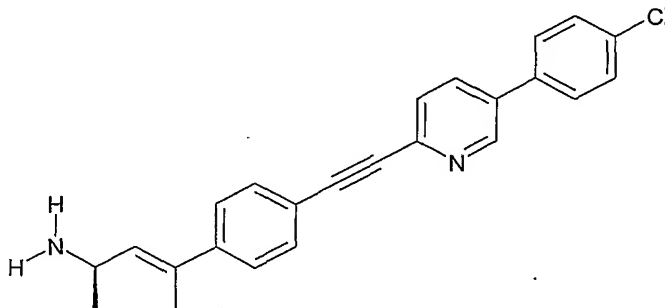
20  $C_{30}H_{33}ClN_2O$  (M= 473.049)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 473/475 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 473/475 (Cl)

Retentionszeit HPLC: 6.1 min (Methode D).

### Beispiel 15.1

25 (E)-(R)-3-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenyl}-1-methyl-but-2-enylamin



15.1a [(E)-(R)-3-(4-Brom-phenyl)-1-methyl-but-2-enyl]-carbaminsäure-*tert*-butylester

Zu einer Suspension von 14.6 g (27.7 mmol) [1-(4-Brom-phenyl)-ethyl]-triphenylphosphoniumbromid in 250 mL Diethylether wird bei RT unter leichter Wasserkühlung

30

innerhalb von 20 min 27.7 mL (27.7 mmol, 1 M in n-Hexan) Lithium-bis-(trimethylsilyl)-amid-Lösung getropft. Es wird 4 h gerührt und auf 0°C gekühlt. Eine Lösung von 4.80 g (27.7 mmol) ((R)-1-Methyl-2-oxo-ethyl)-carbaminsäure-*tert*-butylester in 50 mL Diethylether wird zugetropft. Es wird weitere 20 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wird über Celite  
5 filtriert und das Lösungsmittel i.vac. entfernt. Der Rückstand wird über eine Schwermetallkieselgelsäule (Cyclohexan/EtOAc 4:1) gereinigt.

Ausbeute: 1.90 g (20.1 % d. Theorie)

$C_{16}H_{22}BrNO_2$  (M= 340.255)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 340/342 (Br) gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 340/342 (Br)

10  $R_f$ -Wert: 0.56 (Kieselgel, Cyclohexan/EtOAc 4:1).

15.1b [(E)-(R)-3-(4-Iod-phenyl)-1-methyl-but-2-enyl]-carbaminsäure-*tert*-butylester

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift II aus [(E)-(R)-3-(4-Brom-phenyl)-1-methyl-but-2-enyl]-carbaminsäure-*tert*-butylester (1.90 g, 5.58 mmol).

15 Ausbeute: 1.87 g (86.7 % d. Theorie)

$C_{16}H_{22}INO_2$  (M= 387.256)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 388 gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 388

Retentionszeit HPLC: 6.71 min (Methode B).

20 15.1c ((E)-(R)-3-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenyl}-1-methyl-but-2-enyl)-carbaminsäure-*tert*-butylester

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus [(E)-(R)-3-(4-Iod-phenyl)-1-methyl-but-2-enyl]-carbaminsäure-*tert*-butylester (1.87 g, 4.84 mmol) und 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethynyl-pyridin (1.35 g, 5.80 mmol).

25 Ausbeute: 1.36 g (59.4 % d. Theorie)

$C_{29}H_{29}ClN_2O_2$  (M= 473.006)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 473/475 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 473/475 (Cl)

$R_f$ -Wert: 0.09 (Kieselgel, 366 nm, DCM).

30 15.1d (E)-(R)-3-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenyl}-1-methyl-but-2-enylamin  
Zu einer Lösung von 1.36 g (2.87 mmol) ((E)-(R)-3-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenyl}-1-methyl-but-2-enyl)-carbaminsäure-*tert*-butylester in 70 mL DCM werden 6.59 mL Trifluoressigsäure gegeben und 15 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit 15% Natronlauge alkalisch gestellt. Die organische Phase wird über  $Na_2SO_4$  getrocknet und das

Lösungsmittel i.vac. entfernt. Weitere Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (DCM/MeOH/NH<sub>3</sub> 19:1:0.1).

Ausbeute: 610 mg (57 % d. Theorie)

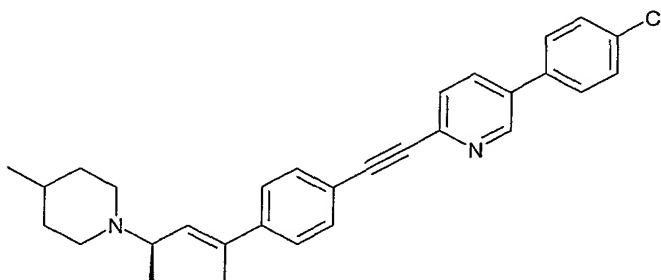
C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>2</sub> (M= 372.890)

5 ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 373/375 (CI) gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 373/375 (CI)

R<sub>F</sub>-Wert: 0.25 (Kieselgel, 366 nm, DCM/MeOH/NH<sub>3</sub> 9:1:0.1).

### Beispiel 15.2

(E)-(R)-5-(4-Chlor-phenyl)-2-{4-[1-methyl-3-(4-methyl-piperidin-1-yl)-but-1-enyl]-phenylethynyl}-pyridin



Zu einer Lösung von 70.0 mg (0.19 mmol) (E)-(R)-3-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenyl}-1-methyl-but-2-enylamin in 1.7 mL DMF werden 58.3 mg (0.38 mmol) 1,5-Dibrom-3-methylpentan und 0.13 mL (0.75 mmol) Ethyldiisopropylamin gegeben und 3.5 h bei 80°C geschüttelt. Das Lösungsmittel wird i.vac. entfernt. Der Rückstand wird in 20 mL DCM aufgenommen und mit 10 mL halbgewässriger NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel i.vac. entfernt. Weitere Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (DCM/MeOH/NH<sub>3</sub> 99:1:0.1). Der Rückstand wird mit DIPE verrührt.

20 Ausbeute: 24.4 mg (29 % d. Theorie)

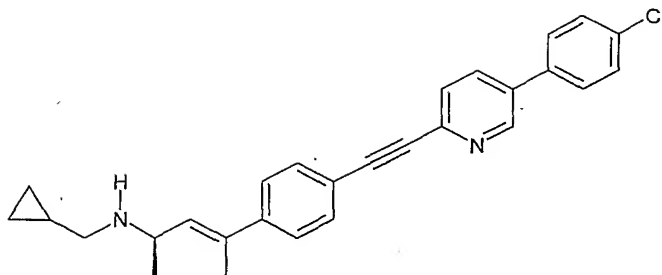
C<sub>30</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>2</sub> (M= 455.033)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 455/457 (CI) gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 455/457 (CI)

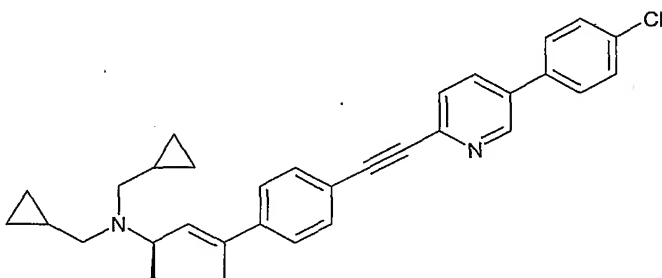
R<sub>F</sub>-Wert: 0.20 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH<sub>3</sub> 9:1:0.1).

### Beispiel 15.3 und 15.4

15.3: ((E)-(R)-3-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenyl}-1-methyl-but-2-enyl)-cyclopropylmethyl-amin



15.4 : ((E)-(R)-3-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenyl}-1-methyl-but-2-enyl)-bis-cyclopropylmethyl-amin



15.3 und 15.4

Eine Lösung von 325 mg (0.87 mmol) (E)-(R)-3-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenyl}-1-methyl-but-2-enylamin und 0.07 mL (0.87 mmol) Cyclopropan-carboxaldehyd in 25 mL THF wird 1 h bei RT gerührt. Dann werden 739 mg (3.49 mmol)  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  und 0.20 mL (3.49 mmol) Eisessig zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 2.5 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird i.vac. entfernt und der Rückstand mit 50 mL EtOAc und 30 mL halbgesättigter  $\text{K}_2\text{CO}_3$ -Lösung verdünnt. Die organische Phase wird über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel i.vac. entfernt. Weitere Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (DCM/MeOH/ $\text{NH}_3$  19:1:0.1). Die gewünschten Fraktionen werden eingeeengt und die jeweiligen Rückstände mit DIPE verrieben und nach Filtration an der Luft getrocknet.

15.3: ((E)-(R)-3-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenyl}-1-methyl-but-2-enyl)-cyclopropylmethyl-amin

Ausbeute: 190 mg (51 % d. Theorie)

$\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{ClN}_2$  (M= 426.980)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 427/429 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 427/429 (Cl)

$R_f$ -Wert: 0.56 (Kieselgel, DCM/MeOH/ $\text{NH}_3$  19:1:0.1).

15.4: ((E)-(R)-3-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenyl}-1-methyl-but-2-enyl)-bis-cyclopropylmethyl-amin

Ausbeute: 11.6 mg (3 % d. Theorie)

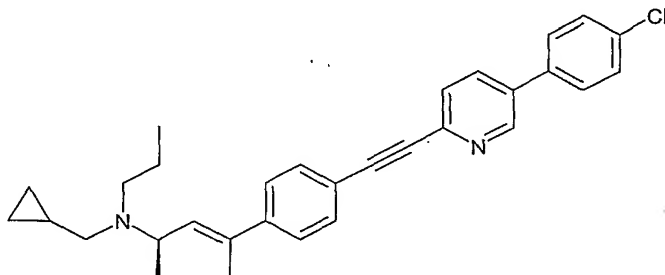
$C_{32}H_{33}ClN_2$  (M= 481.071)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 481/483 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 481/483 (Cl)

R<sub>F</sub>-Wert: 0.83 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH<sub>3</sub> 19:1:0.1).

### 5 Beispiel 15.5

((E)-(R)-3-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenyl}-1-methyl-but-2-enyl)-cyclopropylmethyl-propyl-amin



Zu einer Lösung von 75.0 mg (0.18 mmol) ((E)-(R)-3-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenyl}-1-methyl-but-2-enyl)-cyclopropylmethyl-amin in 1.5 mL DMF werden 0.06 mL (0.70 mmol) 1-Brompropan und 0.13 mL (0.74 mmol) Ethyldiisopropylamin gegeben und 22 h bei 60°C geschüttelt. Das Reaktionsgemisch wird über eine präparative HPLC-MS gereinigt. Die entsprechenden Fraktionen werden i.vac. eingeeengt und mit 10 mL halbgesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und 20 mL DCM versetzt. Die organische Phase wird über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel i.vac. entfernt. Weitere Reinigung erfolgt durch Verrühren mit DIPE.

Ausbeute: 10.0 mg (12 % d. Theorie)

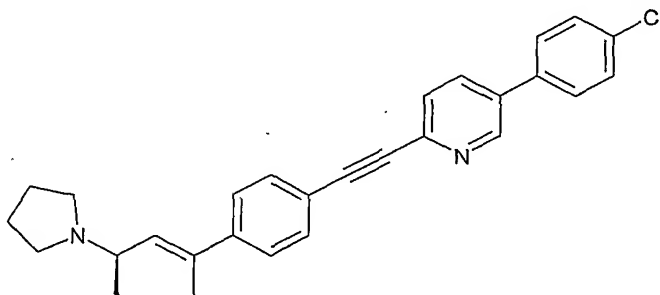
$C_{31}H_{33}ClN_2$  (M= 469.060)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 469/471 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 469/471 (Cl)

Retentionszeit HPLC: 9.15 min (Methode A).

### Beispiel 15.6

(E)-(R)-5-(4-Chlor-phenyl)-2-[4-(1-methyl-3-pyrrolidin-1-yl-but-1-enyl)-phenylethynyl]-pyridin



Zu einer Lösung von 70.0 mg (0.19 mmol) (E)-(R)-3-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenyl}-1-methyl-but-2-enylamin in 1.7 mL DMF werden 0.09 mL (0.75 mmol) 1,4-Dibrombutan und 0.13 mL (0.75 mmol) Ethyldiisopropylamin gegeben und 3.5 h bei 60°C geschüttelt. Das Reaktionsgemisch wird mit 20 mL halbgesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und 30 mL EtOAc versetzt. Die organische Phase wird über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel i.vac. entfernt. Weitere Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (DCM/MeOH/NH<sub>3</sub> 19:1:0.1). Die gewünschten Fraktionen werden eingeeengt und mit PE verrührt.

Ausbeute: 11.7 mg (15 % d. Theorie)

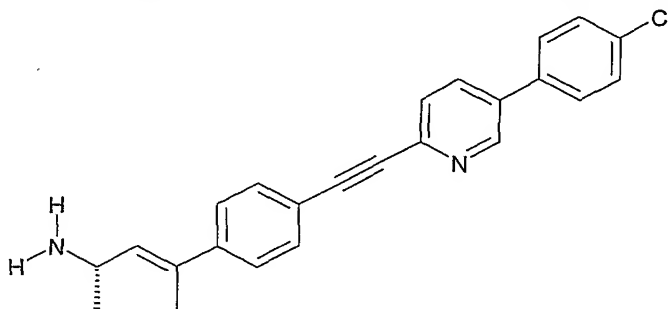
C<sub>28</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>2</sub> (M= 426.980)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 427/429 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 427/429 (Cl)

R<sub>F</sub>-Wert: 0.32 (Kieselgel, 366 nm, DCM/MeOH/NH<sub>3</sub> 9:1:0.1)

### Beispiel 16.1

(E)-(S)-3-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenyl}-1-methyl-but-2-enylamin



16.1a [(E)-(S)-3-(4-Brom-phenyl)-1-methyl-but-2-enyl]-carbaminsäure-*tert*-butylester

Zu einer Suspension von 28.4 g (54.0 mmol) [1-(4-Brom-phenyl)-ethyl]-triphenylphosphoniumbromid in 500 mL Diethylether wird unter Eiskühlung 54.0 mL (54.0 mmol, 1 M in THF) Lithium-bis-(trimethylsilyl)-amid-Lösung langsam getropft. Es werden weitere 3 h gerührt. Eine Lösung von 9.49 g (54.8 mmol) ((S)-1-Methyl-2-oxo-ethyl)-carbaminsäure-*tert*-butylester in 100 mL Diethylether wird zugetropft. Es wird weitere 20 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wird filtriert und das Lösungsmittel i.vac. entfernt. Der Rückstand wird über eine Schwerkraftkieselgelsäule (Cyclohexan/EtOAc 4:2) gereinigt.

Ausbeute: 1.29 g (6.9 % d. Theorie)

C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>BrNO<sub>2</sub> (M= 340.255)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 340/342 (Br) gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 340/342 (Br)

Retentionszeit HPLC: 10.71 min (Methode A).

16.1b [(E)-(S)-3-(4-Iod-phenyl)-1-methyl-but-2-enyl]-carbaminsäure-*tert*-butylester

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift II aus [(E)-(S)-3-(4-Brom-phenyl)-1-methyl-but-2-enyl]-carbaminsäure-*tert*-butylester (0.77 g, 2.26 mmol).

Ausbeute: 0.75 g (85.8 % d. Theorie)

$C_{16}H_{22}INO_2$  (M= 387.256)

5 Retentionszeit HPLC: 6.82 min (Methode B).

16.1c ((E)-(S)-3-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenyl}-1-methyl-but-2-enyl)-carbaminsäure-*tert*-butylester

10 Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus [(E)-(S)-3-(4-Iod-phenyl)-1-methyl-but-2-enyl]-carbaminsäure-*tert*-butylester (1.28 g, 3.30 mmol) und 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethynyl-pyridin (0.84 g, 3.63 mmol).

Ausbeute: 0.43 g (27.6 % d. Theorie)

$C_{25}H_{22}ClNO$  (M= 473.006)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 473/475 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 473/475 (Cl)

15 R<sub>f</sub>-Wert: 0.07 (Kieselgel, 366 nm, DCM).

16.1d (E)-(S)-3-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenyl}-1-methyl-but-2-enylamin  
Zu einer Lösung von 0.43 g (0.91 mmol) ((E)-(S)-3-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenyl}-1-methyl-but-2-enyl)-carbaminsäure-*tert*-butylester in 25 mL DCM werden 1.98 mL  
20 (25.9 mmol) Trifluoressigsäure gegeben. Es wird 17 h bei RT gerührt und anschließend mit 15% Natronlauge alkalisch gestellt. Die organische Phase wird über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel i.vac. entfernt. Weitere Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (DCM/MeOH/NH<sub>3</sub> 19:1:0.1 nach DCM/MeOH/NH<sub>3</sub> 9:1:0.1).

Ausbeute: 520 mg (53.6 % d. Theorie)

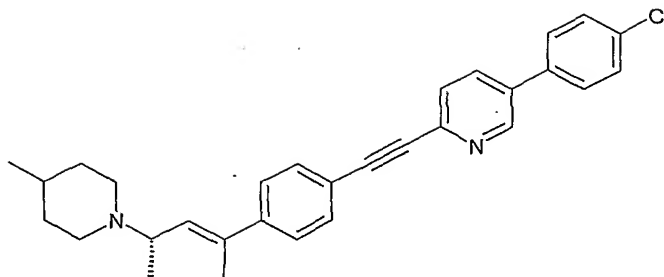
25  $C_{24}H_{21}ClN_2$  (M= 372.890)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 373/375 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 373/375 (Cl)

R<sub>f</sub>-Wert: 0.31 (Kieselgel, 366 nm, DCM/MeOH/NH<sub>3</sub> 9:1:0.1).

### Beispiel 16.2

30 (E)-(S)-5-(4-Chlor-phenyl)-2-{4-[1-methyl-3-(4-methyl-piperidin-1-yl)-but-1-enyl]-phenylethynyl}-pyridin



Zu einer Lösung von 50.0 mg (0.13 mmol) (E)-(S)-3-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenyl}-1-methyl-but-2-enylamin in 1.4 mL DMF werden 37.0 mg (0.27 mmol)  $K_2CO_3$  und 24.8 mg (0.16 mmol) 1,5-Dibrom-3-methylpentan gegeben und 21 h bei 70°C geschüttelt.

- 5 Das Lösungsmittel wird i.vac. entfernt. Der Rückstand wird in 20 mL EtOAc aufgenommen und mit 10 mL halbgesättigter  $NaHCO_3$ -Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über  $Na_2SO_4$  getrocknet und das Lösungsmittel i.vac. entfernt. Weitere Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (DCM/MeOH/ $NH_3$  98:2:0.2). Der Rückstand wird mit DIPE verrührt.

- 10 Ausbeute: 17.2 mg (28 % d. Theorie)

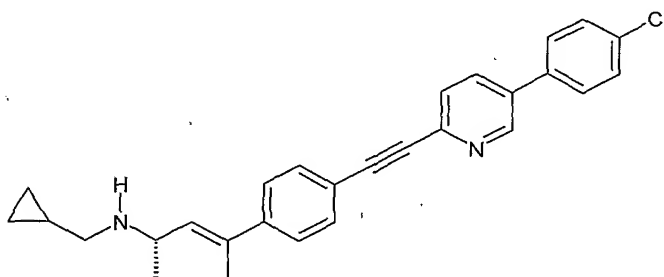
$C_{30}H_{31}ClN_2$  (M= 455.033)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 455/457 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 455/457 (Cl)

$R_f$ -Wert: 0.82 (Kieselgel, 366 nm, DCM/MeOH/ $NH_3$  9:1:0.1).

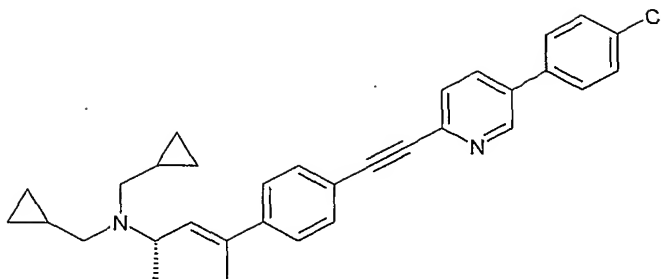
15 **Beispiel 16.3 und 16.4**

16.3: ((E)-(S)-3-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenyl}-1-methyl-but-2-enyl)-cyclopropylmethyl-amin



- 20 16.4 : ((E)-(S)-3-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenyl}-1-methyl-but-2-enyl)-bis-cyclopropylmethyl-amin





## 16.3 und 16.4

Eine Lösung von 180 mg (0.48 mmol) (E)-(S)-3-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenyl}-1-methyl-but-2-enylamin und 0.04 mL (0.48 mmol) Cyclopropancarboxaldehyd in 15 mL THF wird 1 h bei RT gerührt. Dann werden 409 mg (1.93 mmol) NaBH(OAc)<sub>3</sub> und 0.11 mL (1.93 mmol) Eisessig zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 16 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird i.vac. entfernt und der Rückstand mit 40 mL EtOAc und 20 mL halbgesättigter K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung verdünnt. Die organische Phase wird über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel i.vac. entfernt. Weitere Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (DCM/MeOH/NH<sub>3</sub> 9:1:0.1).

16.3: ((E)-(S)-3-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenyl}-1-methyl-but-2-enyl)-cyclopropylmethyl-amin

Ausbeute: 100 mg (49 % d. Theorie)

C<sub>28</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>2</sub> (M= 426.980)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 427/429 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 427/429 (Cl)

R<sub>F</sub>-Wert: 0.39 (Kieselgel, 366nm, DCM/MeOH/NH<sub>3</sub> 9:1:0.1).

16.4: ((E)-(S)-3-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenyl}-1-methyl-but-2-enyl)-bis-cyclopropylmethyl-amin

Ausbeute: 20.3 mg (9 % d. Theorie)

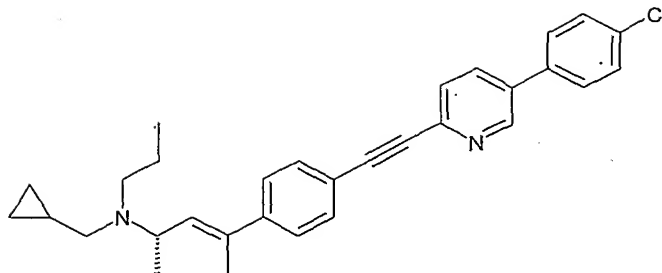
C<sub>32</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>2</sub> (M= 481.071)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 481/483 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 481/483 (Cl)

R<sub>F</sub>-Wert: 0.67 (Kieselgel, 366 nm, DCM/MeOH/NH<sub>3</sub> 9:1:0.1).

## Beispiel 16.5

((E)-(S)-3-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenyl}-1-methyl-but-2-enyl)-cyclopropylmethyl-propyl-amin



Zu einer Lösung von 45.0 mg (0.11 mmol) ((E)-(S)-3-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenyl}-1-methyl-but-2-enyl)-cyclopropylmethyl-amin in 1.0 mL DMF werden 0.08 mL (0.84 mmol) 1-Brompropan und 0.14 mL (0.84 mmol) Ethyldiisopropylamin gegeben und  
 5 50 h bei 60°C geschüttelt. Das Lösungsmittel wird i.vac. entfernt. Der Rückstand wird mit 10 mL halbgesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und 20 mL EtOAc versetzt. Die organische Phase wird über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel i.vac. entfernt. Weitere Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Cyclohexan/EtOAc 1:2).

Ausbeute: 8.1 mg (16 % d. Theorie)

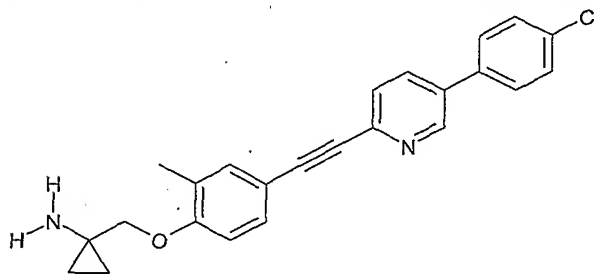
10 C<sub>31</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>2</sub> (M= 469.060)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 469/471 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 469/471 (Cl)

R<sub>F</sub>-Wert: 0.10 (Kieselgel, 366 nm, Cyclohexan/EtOAc 1:2).

### Beispiel 17.1

15 1-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenoxy-methyl}-cyclopropylamin



17.1a (4-Iod-2-methyl-phenoxy)-acetonitril

Zu einer Lösung von 13.0 g (53.9 mmol) 4-Iod-2-methylphenol in 80.0 mL DMF werden 7.447 g (53.9 mmol) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> gegeben. Anschließend werden 3.70 mL (53.9 mmol) Bromacetonitril, gelöst in 20.0 mL DMF, langsam zugetropft. Es wird 24 h bei RT gerührt. Das  
 20 Reaktionsgemisch wird filtriert. Das Lösungsmittel wird i.vac. entfernt. Der Rückstand wird in 400 mL EtOAc und 200 mL Wasser aufgenommen. Die organische Phase wird mit 100 mL gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel i.vac. entfernt.

25 Ausbeute: 15.3 g (104 % d. Theorie)

C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>INO (M= 273.070)

- 133 -

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 273      gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 273R<sub>F</sub>-Wert: 0.62 (Kieselgel, Cyclohexan/EtOAc 2:1).

## 17.1b 1-(4-Iod-2-methyl-phenoxy-methyl)-cyclopropylamin

- 5 14.0 g (51.3 mmol) (4-Iod-2-methyl-phenoxy)-acetonitril werden in 210 mL Diethylether gelöst und mittels Eis-/Isopropanolbad gekühlt. Anschließend werden 17.1 mL (56.4 mmol) Titan-(IV)-isopropoxid vorsichtig zugetropft. Dann werden 34.2 mL (102.5 mmol, 3 M in Diethylether) zugetropft und 30 min nachgerührt. 13.0 mL (102.5 mmol) Bortrifluorid-Diethylether-Komplex werden schnell bei 10°C zupipettiert. Nach weiteren 2 h wird
- 10 tropfenweise unter weiterer Kühlung mit 150 mL 1 M Natronlauge versetzt. Das Reaktionsgemisch wird filtriert. Die Phasen des Filtrats werden getrennt. Die organische Phase wird mit 150 mL gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel i.vac. entfernt. Weitere Reinigung erfolgt durch eine Schwermetallkieselgelsäule (Cyclohexan/EtOAc 4:1 nach Cyclohexan/EtOAc 2:1).

- 15 Ausbeute: 9.06 g (58.3 % d. Theorie)

C11H14INO (M= 303.139)ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 304      gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 304R<sub>F</sub>-Wert: 0.07 (Kieselgel, Cyclohexan/EtOAc 2:1).

- 20 17.1c 1-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenoxy-methyl}-cyclopropylamin

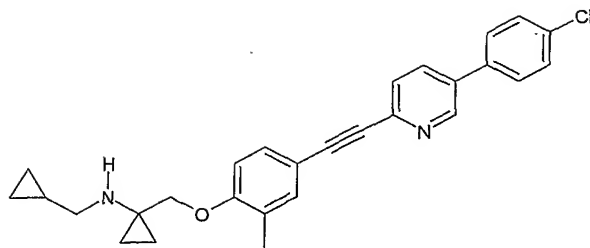
Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 1-(4-Iod-2-methyl-phenoxy-methyl)-cyclopropylamin (2.00 g, 6.60 mmol) und 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethynyl-pyridin (1.53 g, 6.60 mmol).

- 25 Ausbeute: 1.73 g (67 % d. Theorie)

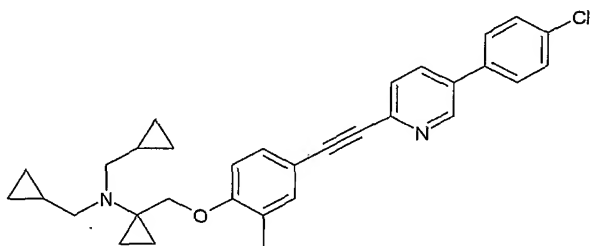
C24H21ClN2O (M= 388.889)ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 389/391 (Cl)      gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 389/391 (Cl)R<sub>F</sub>-Wert: 0.59 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH<sub>3</sub> 9:1:0.1).

- 30 **Beispiel 17.2 und 17.3**

17.2: (1-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenoxy-methyl}-cyclopropyl)-cyclopropylmethyl-amin



17.3: (1-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenoxy-methyl}-cyclopropyl)-bis-cyclopropylmethyl-amin



5

17.2 und 17.3

Eine Lösung von 1.00 g (2.57 mmol) 1-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenoxy-methyl}-cyclopropylamin und 0.19 mL (2.57 mmol) Cyclopropan-carboxaldehyd in 75 mL THF wird 1 h bei RT gerührt. Dann werden 2.18 g (10.3 mmol)  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  und 0.59 mL (10.3 mmol) Eisessig zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 6 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird i.vac. entfernt und der Rückstand mit 100 mL EtOAc und 50 mL halbgesättigter  $\text{K}_2\text{CO}_3$ -Lösung verdünnt. Die organische Phase wird über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel i.vac. entfernt. Weitere Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (DCM/MeOH/ $\text{NH}_3$  98:2:0.2). Die gewünschten Fraktionen werden eingeeengt und die jeweiligen Rückstände mit TBME verrieben.

17.2: ((E)-(R)-3-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenyl}-1-methyl-but-2-enyl)-cyclopropylmethyl-amin

Ausbeute: 505 mg (44 % d. Theorie)

$\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}$  (M= 442.980)

ber.: Molpeak  $(\text{M}+\text{H})^+$ : 443/445 (Cl) gef.: Molpeak  $(\text{M}+\text{H})^+$ : 443/445 (Cl)

$R_f$ -Wert: 0.21 (Kieselgel, DCM/MeOH/ $\text{NH}_3$  98:2:0.2).

17.3: (1-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenoxy-methyl}-cyclopropyl)-bis-cyclopropylmethyl-amin

Ausbeute: 57.7 mg (5 % d. Theorie)

$\text{C}_{32}\text{H}_{33}\text{ClN}_2\text{O}$  (M= 497.070)

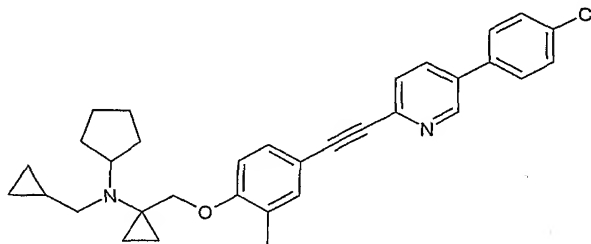
ber.: Molpeak  $(\text{M}+\text{H})^+$ : 497/499 (Cl) gef.: Molpeak  $(\text{M}+\text{H})^+$ : 497/499 (Cl)

Retentionszeit HPLC: 10.15 min (Methode A).

25

**Beispiel 17.4**

(1-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenoxy-methyl}-cyclopropyl)-cyclopentyl-cyclopropylmethyl-amin



5

Zu einer Lösung von 80.0 mg (0.18 mmol) ((E)-(R)-3-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenyl}-1-methyl-but-2-enyl)-cyclopropylmethyl-amin in 8.0 mL THF werden bei RT 0.07 mL (0.72 mmol) Cyclopentanon gegeben. Nach 15 min werden 162 mg (0.72 mmol) NaBH(OAc)<sub>3</sub> und 0.04 mL (0.72 mmol) Eisessig zugegeben. Nach 3 h (keine vollständige Lösung) werden 6 mL DCM zugegeben. Nach weiteren 26 h werden 6 mL MeOH, 0.07 mL (0.72 mmol) Cyclopentanon, 162 mg (0.72 mmol) NaBH(OAc)<sub>3</sub> und 0.04 mL (0.72 mmol) Eisessig zugegeben. Nach weiteren 20 h (Lösung, keine Umsetzung) werden 45.0 mg (0.72 mmol) NaBH<sub>3</sub>CN und 0.07 mL (0.72 mmol) Cyclopentanon zugegeben. Nach Rühren über das Wochenende wird das Lösungsmittel i.vac. entfernt. Der Rückstand wird mit DIPE verrührt. Weitere Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Cyclohexan/EtOAc 4:1).

15

Ausbeute: 15.2 mg (16 % d. Theorie)

C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>ClNO (M= 511.097)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 511/513

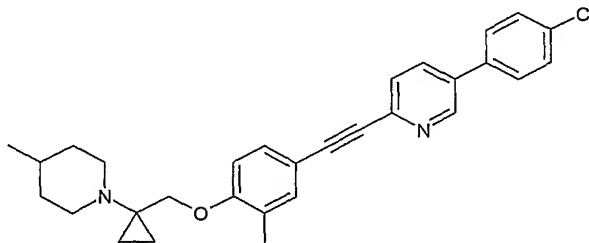
gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 511/513

20

R<sub>f</sub>-Wert: 0.63 (Kieselgel, Cyclohexan/EtOAc 2:1).

**Beispiel 17.5**

5-(4-Chlor-phenyl)-2-{3-methyl-4-[1-(4-methyl-piperidin-1-yl)-cyclopropylmethoxy]-phenylethynyl}-pyridin



25

Zu einer Lösung von 100 mg (0.26 mmol) ((E)-(R)-3-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenyl}-1-methyl-but-2-enyl)-cyclopropylmethyl-amin in 3.0 mL DMF werden 71.0

mg (0.51 mmol)  $K_2CO_3$  und 47.8 mg (0.31 mmol) 1,5-Dibrom-3-methylpentan gegeben und 20 h bei 70°C geschüttelt. Das Reaktionsgemisch wird filtriert und das Lösungsmittel i.vac. entfernt. Der Rückstand wird mit 20 mL EtOAc und 10 mL halbgesättigter  $K_2CO_3$ -Lösung verdünnt. Die organische Phase wird über  $Na_2SO_4$  getrocknet und das Lösungsmittel i.vac. entfernt. Weitere Reinigung erfolgt durch präparative HPLC-MS. Die gewünschten Fraktionen werden eingengt und der Rückstand mit PE verrieben.

Ausbeute: 3.2 mg (3 % d. Theorie)

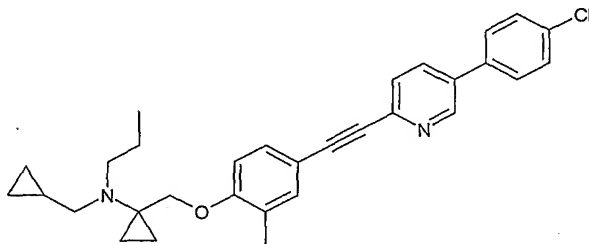
$C_{30}H_{31}ClN_2O$  (M= 471.033)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 471/473 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 471/473 (Cl)

Retentionszeit HPLC: 9.60 min (Methode A).

### Beispiel 17.6

(1-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenoxy-methyl}-cyclopropyl)-cyclopropylmethyl-propyl-amin



Zu einer Lösung von 80.0 mg (0.18 mmol) ((E)-(R)-3-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenyl}-1-methyl-but-2-enyl)-cyclopropylmethyl-amin in 1.7 mL DMF werden 0.07 mL (0.72 mmol) 1-Brompropan und 0.04 mL (0.72 mmol) Ethyldiisopropylamin gegeben und 4 h bei 70°C geschüttelt. Das Lösungsmittel wird i.vac. entfernt. Der Rückstand wird mit 30 mL EtOAc und 10 mL halbgesättigter  $K_2CO_3$ -Lösung verdünnt. Die organische Phase wird über  $Na_2SO_4$  getrocknet und das Lösungsmittel i.vac. entfernt. Weitere Reinigung erfolgt durch präparative HPLC-MS.

Ausbeute: 17.8 mg (20 % d. Theorie)

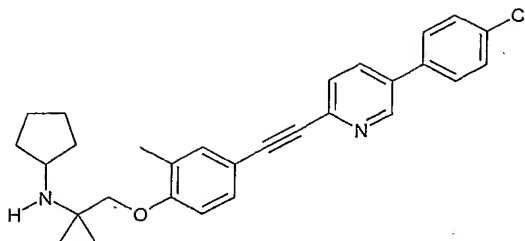
$C_{31}H_{33}ClN_2O$  (M= 485.059)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 485/487 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 485/487 (Cl)

Retentionszeit HPLC: 6.60 min (Methode A).

### Beispiel 17.7

(1-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenoxy-methyl}-cyclopropyl)-cyclopentyl-amin



Zu einer Lösung 500 mg (1.29 mmol) 1-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenoxy-methyl}-cyclopropylamin in 50 mL THF werden 0.46 mL (5.17 mmol) Cyclopentanone gegeben und 15 min bei RT gerührt. Dann erfolgt die Zugabe von 1.15 g (5.17 mmol) Natriumtriacetoxymborhydrid und 0.30 mL (5.17 mmol) AcOH. Die Reaktionslösung wird 48 h bei RT gerührt, dann mit 30 mL halbgesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung neutralisiert, mit 40 mL EtOAc extrahiert und die organische Phase über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, Cyc/EtOAc 2:1) gereinigt. Die das Produkt enthaltenden Fraktionen werden i.vac. eingengt, der Rückstand mit Isopropanol verrieben, abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 210 mg (58 % d. Theorie)

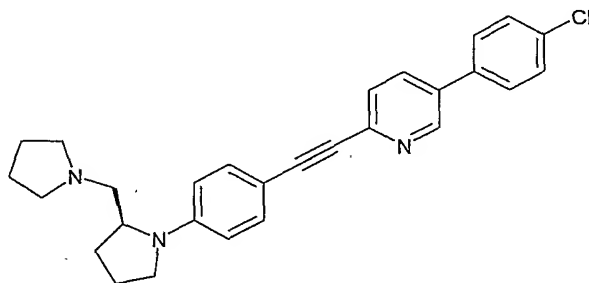
C<sub>29</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>2</sub>O (M= 457.006)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 457/459 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 457/459 (Cl)

R<sub>f</sub>-Wert: 0.18 (Kieselgel, Cyclohexan/EtOAc 2:1).

### Beispiel 18.1

5-(4-Chlor-phenyl)-2-[4-((S)-2-pyrrolidin-1-ylmethyl-pyrrolidin-1-yl)-phenylethynyl]-pyridin



Eine Suspension von 4.00 g (9.62 mmol) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-(4-iod-phenylethynyl)-pyridin (Beispiel 8b), 3.00 g (19.4 mmol) (S)-(+)-(2-Pyrrolidinyl-methyl)-pyrrolidin, 187 mg (0.96 mmol) CuI und 0.74 g (3.85 mmol) N,N-Diethyl-2-hydroxy-benzamid in 10 mL DMF wird mehrfach evakuiert und mit Argon beschickt. Anschließend werden 4.72 g (19.2 mmol) Kaliumphosphat Monohydrat zugegeben, evakuiert und mit Argon beschickt. Es wird über Nacht bei 100°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit DCM verdünnt und dreimal mit 5% NH<sub>3</sub>-Lösung und mehrmals mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO<sub>4</sub>

getrocknet, über Aktivkohle filtriert und das Lösungsmittel i.vac. entfernt. Weitere Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (DCM/MeOH 9:1).

Ausbeute: 2.50 g (59.0 % d. Theorie)

$C_{28}H_{28}ClN_3$  (M= 441.995)

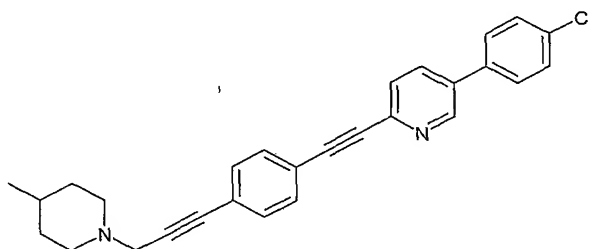
5 ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 442/444 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 442/444 (Cl)

R<sub>F</sub>-Wert: 0.35 (Kieselgel, DCM/MeOH 9:1).

### Beispiel 18.2

5-(4-Chlor-phenyl)-2-{4-[3-(4-methyl-piperidin-1-yl)-prop-1-ynyl]-phenylethynyl}-pyridin

10



18.2a 2-(4-Brom-phenylethynyl)-5-(4-chlor-phenyl)-pyridin

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 4-Brom-iodbenzol (6.27 g, 21.5 mmol) und 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethynyl-pyridin (5.00 g, 21.5 mmol) in Acetonitril.

15 Ausbeute: 8.10 g (quant. Ausbeute)

$C_{19}H_{11}BrClN$  (M= 368.654)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 368/370/372 (BrCl) gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 368/370/372 (BrCl)

R<sub>F</sub>-Wert: 0.73 (Kieselgel, DCM/PE 1:1).

20 18.2b 2-(4-Iod-phenylethynyl)-5-(4-chlor-phenyl)-pyridin

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift II aus 2-(4-Brom-phenylethynyl)-5-(4-chlor-phenyl)-pyridin (8.10 g, 22.0 mmol).

Ausbeute: 6.80 g (74 % d. Theorie)

$C_{19}H_{11}ClIN$  (M= 415.665)

25 ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 416/418 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 416/418 (Cl)

Retentionszeit HPLC: 7.9 min (Methode B).

18.2c 3-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenyl}-prop-2-in-1-ol

Eine Lösung von 0.70 g (1.68 mmol) 2-(4-Iod-phenylethynyl)-5-(4-chlor-phenyl)-pyridin, 98.3

30  $\mu$ L (1.68 mmol) Prop-2-in-1-ol, 0.49 mL (3.54 mmol) Triethylamin in 10 mL Acetonitril wird evakuiert und mit Argon beschickt. 15.1 mg (0.02 mmol)  $PdCl_2(dppf)$  und 3.53 mg (0.02



mmol) CuI werden zugegeben und erneut evakuiert und mit Argon beschickt. Die Reaktion wird über Nacht bei RT gerührt. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (PE/EtOAc 1:1).

Ausbeute: 430 mg (74 % d. Theorie)

5  $C_{22}H_{14}ClNO$  (M= 343.805)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 344/346 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 344/346 (Cl)

R<sub>F</sub>-Wert: 0.57 (Kieselgel, PE/EtOAc 1:1).

18.2d 5-(4-Chlor-phenyl)-2-[4-(3-chlor-prop-1-ynyl)-phenylethynyl]-pyridin

10 Zu einer Lösung von 150 mg (0.44 mmol) 3-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenyl}-prop-2-in-1-ol in 5 mL DCM wird bei -10°C eine Lösung von 39.6 µL Thionylchlorid in 2 mL DCM gegeben. Die Reaktionslösung wird 30 min bei 0°C und über Nacht bei RT gerührt. Es werden 5 mL gesättigte NaHCO<sub>3</sub>-Lösung zugegeben und mit DCM extrahiert. Die organische Phase wird über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel i.vac. entfernt.

15 Ausbeute: 145 mg (92 % d. Theorie)

$C_{22}H_{13}Cl_2N$  (M= 362.251)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 362/364/366 (2Cl) gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 362/364/366 (2Cl)

Retentionszeit HPLC: 7.49 min (Methode B).

20 18.2e 5-(4-Chlor-phenyl)-2-{4-[3-(4-methyl-piperidin-1-yl)-prop-1-ynyl]-phenylethynyl}-pyridin

Zu einer Lösung von 145 mg (0.40 mmol) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-[4-(3-chlor-prop-1-ynyl)-phenylethynyl]-pyridin in 2 mL DMF werden 142 µL (1.20 mmol) 4-Methylpiperidin gegeben und über Nacht bei 70°C gerührt. Nach Abkühlen fällt ein Feststoff aus, der abfiltriert wird.

25 Ausbeute: 46.0 mg (27.0 % d. Theorie)

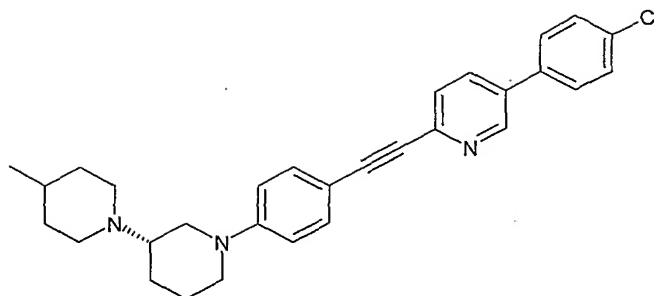
$C_{28}H_{25}ClN_2$  (M= 424.964)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 425/427 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 425/427 (Cl)

Retentionszeit HPLC: 6.01 min (Methode A).

### 30 Beispiel 18.3

(S)-1'-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenyl}-4-methyl-[1,3']bipiperidinyl



## 18.3a (S)-1-(4-Brom-phenyl)-piperidin-3-ylamin

Zu einer Lösung von 1.41 g (5.0 mmol) 4-Brom-iodbenzol in 10 mL Isopropanol werden 1.00 g (5.00 mmol) (S)-Piperidin-3-yl-carbaminsäure-*tert*-butylester, 97.2 mg (0.50 mmol) CuI, 2.12 g (10.0 mmol) Kaliumphosphat und 0.56 mL (10.0 mmol) Ethan-1,2-diol gegeben, mehrmals evakuiert und mit Argon beschickt. Es wird über Nacht bei 90°C gerührt. Bei RT werden 100 mL 1/3-konzentrierte HCl zugegeben und 1 h gerührt. Anschließend wird zweimal mit TBME extrahiert. Die wässrige Phase wird mit NH<sub>3</sub>-Lösung alkalisch gestellt und mehrmals mit TBME extrahiert. Die organische Phase wird mit wenig Wasser gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, über Aktivkohle filtriert und das Lösungsmittel i.vac. entfernt. Der Rückstand wird in 2 mL DCM gelöst und durch Säulenchromatographie (Hyperprep, Gradient: 10% B nach 90% B in 12 min, dann 5 min 90% B) gereinigt. Anschließend wird der Rückstand in wenig Wasser aufgenommen, mit NaHCO<sub>3</sub> neutralisiert und mit DCM extrahiert. Die organische Phase wird über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel i.vac. entfernt.

Ausbeute: 250 mg (20 % d. Theorie)

C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>BrN<sub>2</sub> (M= 255.200)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 255/257 (Br) gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 255/257 (Br)

Retentionszeit HPLC: 6.46 min (Methode B).

## 18.3b (S)-1'-(4-Brom-phenyl)-4-methyl-[1,3']bipiperidinyI

Zu einer Lösung von 250 mg (0.98 mmol) (S)-1-(4-Brom-phenyl)-piperidin-3-ylamin in 10 mL DMF werden 286 mg (1.18 mmol) 1,5-Dibrom-3-methylpentan und 325 mg (2.35 mmol) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> gegeben und über Nacht bei 50°C gerührt. Das Lösungsmittel wird i.vac. entfernt. Der Rückstand wird in Wasser aufgenommen, mit 2 N Natronlauge alkalisch gestellt und mit TBME extrahiert. Die organische Phase wird über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel i.vac. entfernt. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie (Hyperprep, Gradient: 10% B nach 90% B in 12 min, dann 5 min 90% B). Der Rückstand wird erneut in Wasser aufgenommen, mit 2 N Natronlauge alkalisch gestellt und mit TBME extrahiert. Die organische Phase wird über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel i.vac. entfernt.

Ausbeute: 125 mg (38 % d. Theorie)

$C_{17}H_{25}BrN_2$  (M= 337.298)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 337/339 (Br) gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 337/339 (Br)

R<sub>F</sub>-Wert: 0.40 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH<sub>3</sub> 9:1:0.1).

5 18.3c (S)-1'-(4-Iod-phenyl)-4-methyl-[1,3']bipiperidinyI

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift II aus (S)-1'-(4-Brom-phenyl)-4-methyl-[1,3']bipiperidinyI (125 mg, 0.37 mmol).

Ausbeute: 120 mg (84 % d. Theorie)

$C_{17}H_{25}IN_2$  (M= 384.298)

10 ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 385 gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 385

Retentionszeit HPLC: 6.7 min (Methode A).

18.3d (S)-1'-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenyl}-4-methyl-[1,3']bipiperidinyI

15 Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus (S)-1'-(4-Iod-phenyl)-4-methyl-[1,3']bipiperidinyI (120 mg, 0.31 mmol) und 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethynyl-pyridin (66.8 mg, 0.31 mmol).

Ausbeute: 10.0 mg (7.0 % d. Theorie)

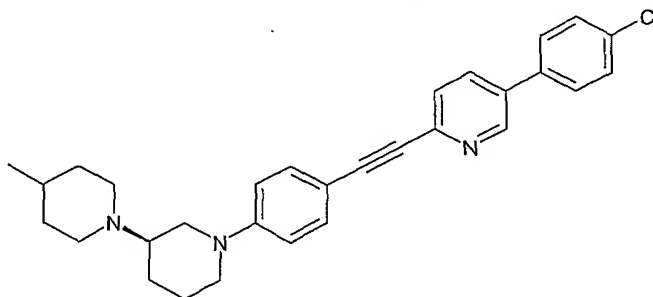
$C_{30}H_{32}ClN_3$  (M= 470.048)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 470/472 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 470/472 (Cl)

20 Retentionszeit HPLC: 6.0 min (Methode A).

### Beispiel 18.4

(R)-1'-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenyl}-4-methyl-[1,3']bipiperidinyI



25

18.4a [(R)-1-(4-Brom-phenyl)-piperidin-3-yl]-carbaminsäure-*tert*-butylester

Zu einer Lösung von 2.83 g (10.0 mmol) 4-Brom-iodbenzol in 20 mL Isopropanol werden 2.00 g (10.0 mmol) (R)-Piperidin-3-yl-carbaminsäure-*tert*-butylester, 194 mg (1.00 mmol) CuI, 4.25 g (20.0 mmol) Kaliumphosphat und 1.13 mL (20.0 mmol) Ethan-1,2-diol gegeben, mehrmals  
30 evakuiert und mit Argon beschickt. Es wird über Nacht bei 90°C gerührt. Bei RT werden 100

mL 1/3-konzentrierte HCl zugegeben und 1 h gerührt. Anschließend wird zweimal mit TBME extrahiert. Die wässrige Phase wird mit  $\text{NH}_3$ -Lösung alkalisch gestellt und mehrmals mit TBME extrahiert. Die organische Phase wird mit wenig Wasser gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, über Aktivkohle filtriert und das Lösungsmittel i.vac. entfernt.

5 Ausbeute: 1.00 g (28 % d. Theorie)

$\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{BrN}_2\text{O}_2$  (M= 355.270)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 355/357 (Br) gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 355/357 (Br)

18.4b (R)-1-(4-Brom-phenyl)-piperidin-3-ylamin

10 Zu einer Lösung von 1.00 g (2.82 mmol) [(R)-1-(4-Brom-phenyl)-piperidin-3-yl]-carbaminsäure-*tert*-butylester in 50 mL DCM werden 5.00 mL Trifluoressigsäure gegeben und über Nacht gerührt. Das Lösungsmittel wird i.vac. entfernt. Der Rückstand wird in DCM gelöst, unter Kühlung mit 2 N Natronlauge alkalisch gestellt. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel i.vac. entfernt.

15 Ausbeute: 750 mg (quant. Ausbeute)

$\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{BrN}_2$  (M= 255.154)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 255/257 (Br) gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 255/257 (Br)

$R_f$ -Wert: 0.15 (Kieselgel, DCM/MeOH/ $\text{NH}_3$  9:1:0.1).

20 18.4c (R)-1'-(4-Brom-phenyl)-4-methyl-[1,3']bipiperidinyll

Zu einer Lösung von 725 mg (2.84 mmol) (R)-1-(4-Brom-phenyl)-piperidin-3-ylamin in 50 mL DMF werden 832 mg (3.41 mmol) 1,5-Dibrom-3-methylpentan und 943 mg (6.82 mmol)  $\text{K}_2\text{CO}_3$  gegeben und über Nacht bei 50°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit 50 mL EtOAc verdünnt und dreimal mit halbgesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung gewaschen. Die organische

25 Phase wird über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel i.vac. entfernt.

Ausbeute: 125 mg (13% d. Theorie)

$\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{BrN}_2$  (M= 337.298)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 337/339 (Br) gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 337/339 (Br)

30 18.4d (R)-1'-(4-Iod-phenyl)-4-methyl-[1,3']bipiperidinyll

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift II aus (R)-1'-(4-Brom-phenyl)-4-methyl-[1,3']bipiperidinyll (125 mg, 0.37 mmol).

Ausbeute: 110 mg (77 % d. Theorie)

$\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{IN}_2$  (M= 384.298)

35 ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 385 gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 385

Retentionszeit HPLC: 4.7 min (Methode B).

18.4e (R)-1'-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenyl}-4-methyl-[1,3']bipiperidiny  
Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus (R)-1'-(4-Iod-phenyl)-4-methyl-  
5 [1,3']bipiperidiny (110 mg, 0.29 mmol) und 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethynyl-pyridin (66.8 mg, 0.31  
mmol).

Ausbeute: 20.0 mg (15.0 % d. Theorie)

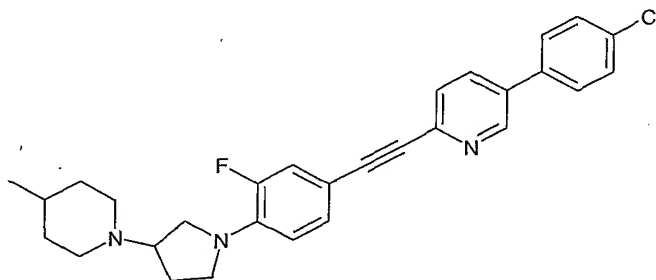
$C_{30}H_{32}ClN_3$  (M= 470.048)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 470/472 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 470/472 (Cl)

10 R<sub>F</sub>-Wert: 0.47 (Kieselgel, DCM/MeOH 9:1).

### Beispiel 19.1

5-(4-Chlor-phenyl)-2-{3-fluor-4-[3-(4-methyl-piperidin-1-yl)-pyrrolidin-1-yl]-phenylethynyl}-  
pyridin



15

19.1a 1-[1-(4-Brom-2-fluor-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-4-methyl-piperidin

Unter Argonatmosphäre werden zu einer Suspension von 800 mg (2.66 mmol) 4-Brom-2-fluor-1-iod-benzol, 447 mg (3.0 mmol) 4-Methyl-1-pyrrolidin-3-yl-piperidin (Amin A2), 1.21 g (40.0 mmol) Cäsiumcarbonat und 49.7 mg (0.08 mmol) 2,2'-Bis-(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthalin in 15 mL 1,4-Dioxan 17.9 mg (0.08 mmol) Palladium(II)-acetat gegeben und das  
20 Reaktionsgemisch über Nacht bei 50°C gerührt. Man versetzt mit weiteren 49.7 mg (0.08 mmol) 2,2'-Bis-(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthalin und 17.9 mg (0.08 mmol) Palladium(II)-acetat und erhitzt unter Rückfluss für 3 Tage. Nach dem Abkühlen wird mit Wasser und EtOAc versetzt, die Phasen getrennt, die organische Phase mehrmals mit Wasser  
25 gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, DCM/MeOH/NH<sub>3</sub> 95:5:0.5) gereinigt.

Ausbeute: 250 mg (28.0 % d. Theorie)

$C_{16}H_{22}BrFN_2$  (M= 341.262)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 341/343 (Br) gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 341/343 (Br)

30 Retentionszeit HPLC: 6.2 min (Methode A).

## 19.1b 1-[1-(2-Fluor-4-iod-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-4-methyl-piperidin

Hergestellt nach der allgemeinen Versuchsvorschrift II aus 250 mg (0.73 mmol) 1-[1-(4-Brom-2-fluor-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-4-methyl-piperidin.

5 Ausbeute: 135 mg (47% d. Theorie)

$C_{16}H_{22}FIN_2$  (M= 388.262)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 389

gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 389

Retentionszeit HPLC: 6.0 min (Methode A).

## 10 19.1c 5-(4-Chlor-phenyl)-2-{3-fluor-4-[3-(4-methyl-piperidin-1-yl)-pyrrolidin-1-yl]-phenylethynyl}-pyridin

Hergestellt nach allgemeiner Arbeitsvorschrift I aus 135 mg (0.35 mmol) 1-[1-(2-Fluor-4-iod-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-4-methyl-piperidin und 74 mg (0.35 mmol) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethynyl-pyridin (mit Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> als Katalysator, Triethylamin als Base und Acetonitril als

15 Lösungsmittel).

Ausbeute: 22 mg (13% d. Theorie)

$C_{29}H_{29}ClFN_3$  (M= 474.012)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 474/476 (Cl)

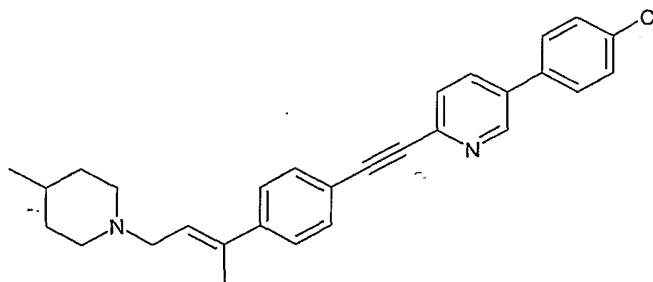
gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 474/476 (Cl)

Retentionszeit HPLC: 6.0 min (Methode A).

20

**Beispiel 20.1**

5-(4-Chlor-phenyl)-2-{4-[(E)-1-methyl-3-(4-methyl-piperidin-1-yl)-propenyl]-phenylethynyl}-pyridin



## 25 20.1a (E)-3-(4-Brom-phenyl)-but-2-ensäure

Unter Argonatmosphäre werden zu einer Lösung von 4.1 (14.1 mmol) 1-Brom-4-iod-benzol, 1.51 g (18.0 mmol) (E)-But-2-ensäure und 3.91 mL (28.1 mmol) Triethylamin in 40 mL Acetonitril 31.6 mg (0.14 mmol) Palladium(II)-acetat und 171 mg (0.56 mmol) Tri-o-tolylphosphan gegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Nach dem

30 Abkühlen werden 20 mL 1 M HCl zugetropft, mit EtOAc erschöpfend extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und

Lösungsmittels wird der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, Gradient PE/EtOAc 9:1 zu 7:3) gereinigt.

Ausbeute: 700 mg (14% d. Theorie)

$C_{10}H_9BrO_2$  (M= 241.081)

- 5 ber.: Molpeak (M-H)<sup>-</sup>: 239/241 (Br)      gef.: Molpeak (M-H)<sup>-</sup>: 239/241 (Br)  
Retentionszeit HPLC: 5.7 min (Methode E).

20.1b (E)-3-(4-Brom-phenyl)-but-2-en-1-ol

- 10 Zu einer Lösung von 700 mg (2.03 mmol) (E)-3-(4-Brom-phenyl)-but-2-ensäure in 10 mL trockenem THF werden 659 mg (4.07 mmol) CDI gegeben und das Reaktionsgemisch bis zum Ende der Gasentwicklung bei 70°C gerührt. Man versetzt erneut mit 659 mg CDI und rührt weitere 2 h bei 60°C. Nach dem Abkühlen wird die Reaktionslösung zu einer Lösung von 307 mg (8.13 mmol) Natriumborhydrid in 10 mL Wasser gegeben (exotherme Reaktion)
- 15 sauer gestellt, erschöpfend mit EtOAc extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über  $MgSO_4$  getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, PE/EtOAc 7:3) gereinigt.

Ausbeute: 250 mg (54% d. Theorie)

$C_{10}H_{11}BrO$  (M= 227.098)

- 20 ber.: Molpeak (M)<sup>+</sup>: 226/228 (Br)      gef.: Molpeak (M)<sup>+</sup>: 226/228 (Br)

20.1c 1-Brom-4-((E)-3-chlor-1-methyl-propenyl)-benzol

- 25 Zu einer Lösung von 250 mg (1.10 mmol) (E)-3-(4-Brom-phenyl)-but-2-en-1-ol in 5 mL DCM werden 107 µL (1.32 mmol) Pyridin und ein Tropfen DMF gegeben. Nach dem Abkühlen im Eisbad wird die Lösung langsam mit 96 µL (1.32 mmol)  $SOCl_2$  versetzt und das Reaktionsgemisch 1 h bei dieser Temperatur und über Nacht bei RT nachgerührt. Man versetzt mit halbgesättigter  $NaHCO_3$ -Lösung, extrahiert erschöpfend mit DCM, wäscht die vereinigten organischen Phasen mehrmals mit Wasser und trocknet über  $MgSO_4$ . Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand ohne Reinigung weiter
- 30 umgesetzt.

Ausbeute: 240 mg (89% d. Theorie)

$C_{10}H_{10}BrCl$  (M= 245.543)

ber.: Molpeak (M)<sup>+</sup>: 244/246/248 (BrCl)      gef.: Molpeak (M)<sup>+</sup>: 244/246/248 (BrCl)

- 35 20.1d 1-[(E)-3-(4-Brom-phenyl)-but-2-enyl]-4-methyl-piperidin

Zu einer Lösung von 240 mg (0.98 mmol) 1-Brom-4-((E)-3-chlor-1-methyl-propenyl)-benzol in 2 mL DMF werden 0.23 mL (1.96 mmol) 4-Methyl-piperidin gegeben und die Reaktionslösung 2 h bei 45°C und über Nacht bei RT gerührt. Man engt i.vac. ein, versetzt den Rückstand mit Wasser, extrahiert erschöpfend mit EtOAc, wäscht die vereinigten organischen Phasen zweimal mit Wasser und trocknet über MgSO<sub>4</sub>. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 260 mg (86% d. Theorie)

C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>BrN (M= 308.257)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 308/310 (Br). gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 308/310 (Br)

10 Retentionszeit HPLC: 4.1 min (Methode B).

20.1e 1-[(E)-3-(4-Iod-phenyl)-but-2-enyl]-4-methyl-piperidin

Hergestellt nach der allgemeinen Versuchsvorschrift II aus 260 mg (0.84 mmol) 1-[(E)-3-(4-Brom-phenyl)-but-2-enyl]-4-methyl-piperidin.

15 Ausbeute: 170 mg (57% d. Theorie)

C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>I<sub>2</sub>N (M= 355.257)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 356 gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 356

Retentionszeit HPLC: 4.3 min (Methode B).

20 20.1f 5-(4-Chlor-phenyl)-2-{4-[(E)-1-methyl-3-(4-methyl-piperidin-1-yl)-propenyl]-phenylethynyl}-pyridin

Hergestellt nach allgemeiner Arbeitsvorschrift I aus 160 mg (0.45 mmol) 1-[(E)-3-(4-Iod-phenyl)-but-2-enyl]-4-methyl-piperidin und 106 mg (0.50 mmol) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethynyl-pyridin (mit Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> als Katalysator, Triethylamin als Base und THF als Lösungsmittel).

25 Ausbeute: 30 mg (15% d. Theorie)

C<sub>29</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>2</sub> (M= 441.007)

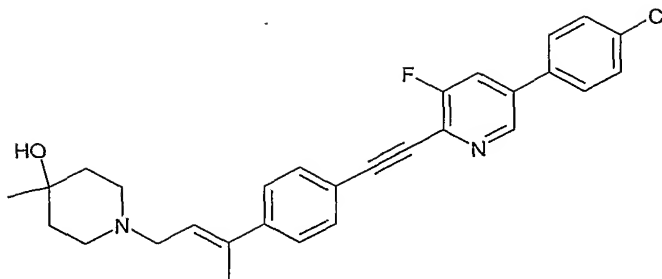
ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 441/443 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 441/443 (Cl)

Retentionszeit HPLC: 9.3 min (Methode A).

### 30 Beispiel 20.2

1-((E)-3-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-3-fluor-pyridin-2-ylethynyl]-phenyl}-but-2-enyl)-4-methyl-piperidin-4-ol





20.2a 1-[(E)-3-(4-Brom-phenyl)-but-2-enyl]-4-methyl-piperidin-4-ol

Zu einer auf -10°C gekühlten Lösung von 580 mg (2.55 mmol) (E)-3-(4-Brom-phenyl)-but-2-en-1-ol und 0.91 mL (5.11 mmol) Triethylamin in 10 mL DCM werden 0.24 mL (3.07 mmol) SOCl<sub>2</sub> zugegeben und das Reaktionsgemisch innerhalb von 30 min auf 0°C gebracht. Dann wird mit einer Lösung von 882 mg (7.66 mmol) 4-Methyl-piperidin-4-ol in 5 mL DCM versetzt und die Reaktionslösung 2 h bei RT gerührt. Man gibt 50 mL halbgesättigte NaHCO<sub>3</sub>-Lösung zu, extrahiert zweimal mit je 50 mL DCM, wäscht die vereinigten organischen Phasen mit Wasser und trocknet über MgSO<sub>4</sub>. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 180 mg (22% d. Theorie)

C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>BrNO (M= 324.256)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 324/326 (Br) gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 324/326 (Br)

Retentionszeit HPLC: 5.5 min (Methode A).

20.2b 1-[(E)-3-(4-Iod-phenyl)-but-2-enyl]-4-methyl-piperidin-4-ol

Hergestellt nach der allgemeinen Versuchsvorschrift II aus 180 mg (0.56 mmol) 1-[(E)-3-(4-Brom-phenyl)-but-2-enyl]-4-methyl-piperidin-4-ol.

Ausbeute: 180 mg (87% d. Theorie)

C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>I<sub>2</sub>NO (M= 371.256)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 372 gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 372

Retentionszeit HPLC: 5.7 min (Methode A).

20.2c 1-((E)-3-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-3-fluor-pyridin-2-ylethynyl]-phenyl}-but-2-enyl)-4-methyl-piperidin-4-ol

Hergestellt nach allgemeiner Arbeitsvorschrift I aus 80 mg (0.22 mmol) 1-[(E)-3-(4-Iod-phenyl)-but-2-enyl]-4-methyl-piperidin-4-ol und 50 mg (0.22 mmol) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethynyl-3-fluor-pyridin (mit Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> als Katalysator, Piperidin als Base und Acetonitril als Lösungsmittel).

Ausbeute: 37 mg (36% d. Theorie)

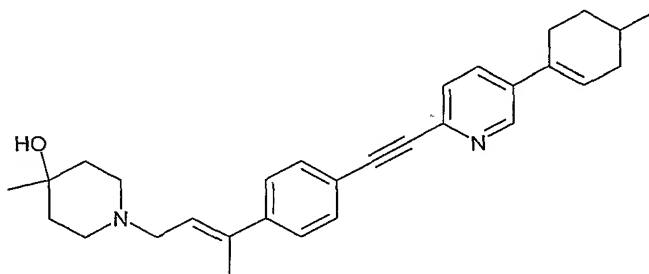
C<sub>29</sub>H<sub>28</sub>ClFN<sub>2</sub>O (M= 474.997)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 475/477 (Cl)      gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 475/477 (Cl)

Retentionszeit HPLC:      5.0 min (Methode B).

### Beispiel 20.3

- 5 4-Methyl-1-((E)-3-{4-[5-(4-methyl-cyclohex-1-enyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenyl}-but-2-enyl)-piperidin-4-ol



Hergestellt nach allgemeiner Arbeitsvorschrift I aus 80 mg (0.22 mmol) 1-[(E)-3-(4-Iod-phenyl)-but-2-enyl]-4-methyl-piperidin-4-ol und 50 mg (85%, 0.22 mmol) 2-Ethynyl-5-(4-methyl-cyclohex-1-enyl)-pyridin (mit Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> als Katalysator, Piperidin als Base und Acetonitril als Lösungsmittel).

Ausbeute:      13 mg (14% d. Theorie)

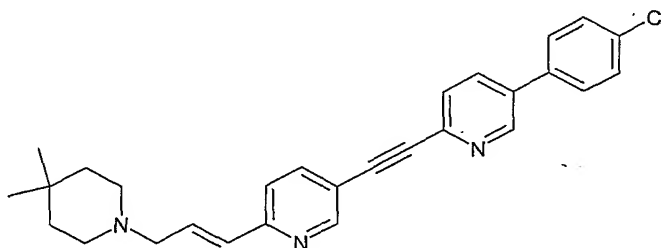
C<sub>30</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O (M= 440.620)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 441      gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 441

- 15 R<sub>F</sub>-Wert:      0.10 (Kieselgel, DCM/MeOH 9:1).

### Beispiel 21.1

(E)-5-(4-Chlor-phenyl)-2-{4-[3-(4,4-dimethyl-piperidin-1-yl)-propenyl]-pyrid-3-yl-ethynyl}-pyridin



- 20 Zu einer Lösung von 130 mg (0.36 mmol) (E)-5-(4-Chlor-phenyl)-2-{4-[3-chlor-propenyl]-pyrid-3-yl-ethynyl}-pyridin (Beispiel 7.1e) in 3 mL DMF werden 121 mg (1.06 mmol) 4,4-Dimethyl-piperidin gegeben und die Reaktionsmischung für 2 h bei 60°C gerührt. Nach Abkühlen der Reaktionslösung kristallisiert das Produkt aus, welches filtriert und getrocknet wird.

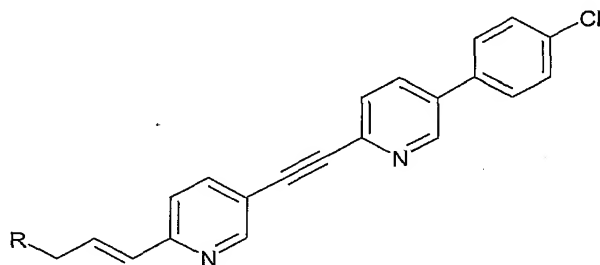
Ausbeute:      18 mg (11% d. Theorie)

- 25 C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>3</sub> (M= 441.995)

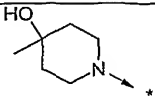
ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 442/444 (Cl)      gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 442/444 (Cl)

Retentionszeit HPLC: 5.0 min (Methode A).

Analog werden folgende Beispiele ausgehend von jeweils 100 mg (E)-5-(4-Chlor-phenyl)-2-{4-[3-chlor-propenyl]-pyrid-3-yl-ethinyl}-pyridin hergestellt, wobei die Reaktionslösung über Nacht bei 60°C gerührt und nach Abkühlen ohne weitere Aufarbeitung via HPLC gereinigt wird.

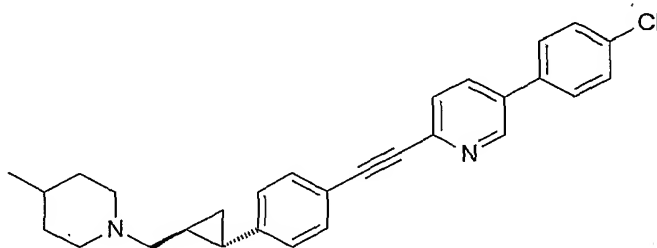


Beispiel	R	Ausbeute (%)	Summenformel	Massen-spektrum	Retentions-zeit HPLC (Methode)
21.2		21	$C_{28}H_{28}ClN_3$	442/444 [M+H] <sup>+</sup>	5.6 min (A)
21.3		39	$C_{26}H_{24}ClN_3$	414/416 [M+H] <sup>+</sup>	5.4 min (A)
21.4		47	$C_{28}H_{25}ClF_3N_3O$	512/514 [M+H] <sup>+</sup>	5.5 min (A)
21.5		21	$C_{27}H_{23}ClF_3N_3O$	498/500 [M+H] <sup>+</sup>	7.7 min (A)
21.6		41	$C_{28}H_{28}ClN_3O$	458/460 [M+H] <sup>+</sup>	5.3 min (A)
21.7		36	$C_{28}H_{28}ClN_3O$	458/460 [M+H] <sup>+</sup>	5.1 min (A)
21.8		41	$C_{28}H_{28}ClN_3$	442/444 [M+H] <sup>+</sup>	5.6 min (A)

21.9		12	$C_{27}H_{26}ClN_3O$	444/446 [M+H] <sup>+</sup>	5.1 min (A)
------	---	----	----------------------	-------------------------------	----------------

**Beispiel 22.1**

trans-5-(4-Chlor-phenyl)-2-{4-[(2-(4-methyl-piperidin-1-ylmethyl)-cyclopropyl]-phenylethynyl}-pyridin



22.1a trans-2-(4-Brom-phenyl)-cyclopropanecarbonsäureethylester

Zu einer Lösung von 34.4 g (153.0 mmol) Trimethylsulfoxoniumiodid in 450 mL wasserfreiem DMSO werden portionenweise 5.7 g (55% in Mineralöl, 129.5 mmol) NaH gegeben. Nach 1 h wird eine Lösung aus 30.0 g (117.6 mmol) p-Bromzimtsäureethylester in 400 mL DMSO langsam zugetropft, wobei die Temperatur auf 30°C ansteigt. Das Reaktionsgemisch wird 70 h bei RT gerührt, auf 1 L gesättigte NaCl-Lösung gegossen, zweimal mit je 800 mL EtOAc extrahiert und die organische Phase über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, Cyc) gereinigt.

Ausbeute: 17.7 g (56% der Theorie)

$C_{12}H_{13}BrO_2$  (M= 269.134)

ber.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 269/271 (Br) gef.: Molpeak (M+H)<sup>+</sup>: 269/271 (Br)

R<sub>f</sub> = 0.13 (Kieselgel, Cyc)

Retentionszeit (HPLC): 6.3 min (Methode B).

22.1b trans-[2-(4-Brom-phenyl)-cyclopropyl]-methanol

Bei -10°C wird eine Lösung von 20.7 g (76.9 mmol) trans-2-(4-Brom-phenyl)-cyclopropanecarbonsäureethylester in 250 mL THF zu einer Lösung von 100 mL (100 mmol, 1 M in THF) Lithiumaluminiumhydridlösung in 150 mL THF zugetropft und das Reaktionsgemisch 1 h bei 0°C gerührt. Die Reaktionslösung wird unter Eisbadkühlung langsam mit 20% KOH versetzt, 1 h gerührt und vom unlöslichen Bestandteilen filtriert. Die Phasen des Filtrates werden getrennt, die organische Phase über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und i.vac. eingengt.

Ausbeute: 16.7 g (95% der Theorie)

$C_{10}H_{11}BrO$  (M= 227.098)

ber.: Molpeak (M-H)<sup>-</sup>: 225/227 (Br) gef.: Molpeak (M-H)<sup>-</sup>: 225/227 (Br)

- 151 -

$R_f =$  0.47 (Kieselgel, EtOAc/Cyc 1:1).

22.1c trans-[2-(4-Iod-phenyl)-cyclopropyl]-methanol

Unter Stickstoffatmosphäre wird eine Lösung von 12.0 (52.8 mmol) trans-[2-(4-Brom-phenyl)-cyclopropyl]-methanol und 2.0 (10.6 mmol) CuI in 52 mL 1,4-Dioxan mit 23.8 g (158.5 mmol) NaI und 2.3 mL (21.1 mmol) N,N'-Dimethylethylendiamin versetzt. Die Reaktionslösung wird 15 h bei 110°C geschüttelt, mit 100 mL halbkonz.  $\text{NH}_3$  und 300 mL EtOAc versetzt, die Phasen getrennt und die organische Phase über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, Gradient Cyc/EtOAc 3:1 zu 2:1) gereinigt.

Ausbeute: 10.0 g (69% der Theorie)

$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{IO}$  (M= 274.098)

ber.: Molpeak  $(\text{M}-\text{H})^- = 273$  gef.: Molpeak  $(\text{M}-\text{H})^- = 273$

$R_f =$  0.55 (Kieselgel, EtOAc/Cyc 1:1).

22.1d trans-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenyl}-cyclopropyl)-methanol

Unter Argonatmosphäre werden zu einer Lösung von 5.0 g (18.2 mmol) trans-[2-(4-Iod-phenyl)-cyclopropyl]-methanol, 4.7 g (21.9 mmol) 5-(4-Chlorphenyl)-2-ethinylpyridin und 6.5 mL (36.5 mmol) Diisopropylamin in 180 mL THF 0.3 g (0.37 mmol)  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  und 69.5 mg (0.37 mmol) CuI gegeben und das Reaktionsgemisch 21 h bei RT gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wird i.vac. zur Trockene eingengt, der Rückstand mit 150 mL EtOAc und 300 mL Wasser versetzt und abfiltriert. Die Kristalle werden mit TBME versetzt, nochmals abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 6.68 g (100% der Theorie)

$\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{ClNO}$  (M= 359.848)

ber.: Molpeak  $(\text{M}+\text{H})^+ = 360/362$  (Cl) gef.: Molpeak  $(\text{M}+\text{H})^+ = 360/362$  (Cl)

$R_f =$  0.38 (Kieselgel, EtOAc/Cyc 1:1)

Retentionszeit (HPLC): 6.2 min (Methode B).

22.1e trans-2-[4-(2-Chlormethyl-cyclopropyl)-phenylethynyl]-5-(4-chlor-phenyl)-pyridin

Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 2.0 g (5.6 mmol) trans-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenyl}-cyclopropyl)-methanol in 25 mL DCM werden 860  $\mu\text{L}$  (11.12 mmol)  $\text{SOCl}_2$  in 5 mL DCM zugegeben und die Reaktionslösung 30 min bei 0°C und 1.5 h bei RT nachgerührt. Nach Beendigung der Reaktion wird das Reaktionsgemisch bei 0°C mit 40 mL 5%  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung und 30 mL DCM versetzt, die Phasen getrennt und die organische

Phase über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, Cyc/EtOAc 9:1) gereinigt.

Ausbeute: 520 mg (25% der Theorie)

$\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{N}$  ( $M = 378.293$ )

5 ber.: Molpeak  $(M+H)^+ = 378/380/382$  (2 Cl) gef.: Molpeak  $(M+H)^+ = 378/380/382$  (2 Cl)

$R_f = 0.43$  (Kieselgel, EtOAc/Cyc 1:1).

22.1f trans-5-(4-Chlor-phenyl)-2-{4-[2-(4-methyl-piperidin-1-ylmethyl)-cyclopropyl]-phenylethynyl}-pyridin

10 Eine Lösung von 80 mg (0.2 mmol) trans-2-[4-(2-Chlormethyl-cyclopropyl)-phenylethynyl]-5-(4-chlor-phenyl)-pyridin und 100  $\mu\text{L}$  (0.8 mmol) 4-Methylpiperidin wird mit 144  $\mu\text{L}$  Ethyldiisopropylamin versetzt und 4 h bei  $60^\circ\text{C}$  gerührt. Die Reaktionsmischung wird via HPLC gereinigt, die das Produkt enthaltenden Fraktionen werden vereinigt und lyophilisiert.

Ausbeute: 37 mg (40% der Theorie)

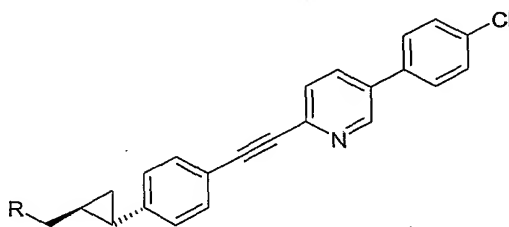
15  $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{ClN}_2$  ( $M = 441.007$ )

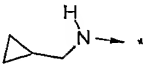
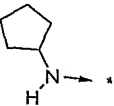
ber.: Molpeak  $(M+H)^+ = 441/443$  (Cl)

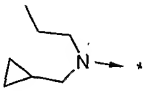
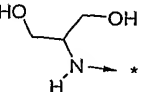
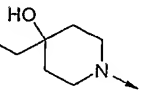
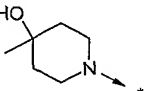
gef.: Molpeak  $(M+H)^+ = 441/443$  (Cl)

Retentionszeit (HPLC): 8.2 min (Methode A).

20 Analog werden folgende Verbindungen aus jeweils 80 mg trans-2-[4-(2-Chlormethyl-cyclopropyl)-phenylethynyl]-5-(4-chlor-phenyl)-pyridin und der entsprechenden Menge an Amin hergestellt:



Beispiel	R	Ausbeute (%)	Summenformel	Massen-spektrum	Retentions-zeit HPLC (Methode)
22.2		28	$\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{ClN}_2$	413/415 $[\text{M}+\text{H}]^+$	7.8 min (A)
22.3		34	$\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{ClN}_2$	427/429 $[\text{M}+\text{H}]^+$	8.3 min (A)

22.4		21	$C_{30}H_{31}ClN_2$	455/457 [M+H] <sup>+</sup>	8.9 min (A)
22.5		92	$C_{26}H_{25}ClN_2O_2$	433/435 [M+H] <sup>+</sup>	7.2 min (A)
22.6		41	$C_{30}H_{31}ClN_2O$	471/473 [M+H] <sup>+</sup>	7.6 min (A)
22.7		32	$C_{29}H_{29}ClN_2O$	457/459 [M+H] <sup>+</sup>	7.4 min (A)

Nachfolgend werden Testverfahren zur Bestimmung einer MCH-Rezeptor antagonistischen Aktivität beschrieben. Darüber hinaus können auch weitere dem Fachmann bekannte Testverfahren, beispielsweise über die Inhibition der MCH-Rezeptor vermittelten Hemmung der cAMP-Produktion, wie von Hoogduijn M et al. in "Melanin-concentrating hormone and its receptor are expressed and functional in human skin", Biochem. Biophys. Res Commun. 296 (2002) 698-701 sowie über die biosensorische Messung der Bindung von MCH an den MCH Rezeptor in Gegenwart antagonistischer Substanzen durch Plasmonresonanz, wie von Karlsson OP und Lofas S. in "Flow-Mediated On-Surface Reconstitution of G-Protein Coupled Receptors for Applications in Surface Plasmon Resonance Biosensors", Anal. Biochem. 300 (2002), 132-138 beschrieben, eingesetzt werden. Weitere Testmethoden auf MCH-Rezeptor antagonistische Aktivität sind in den einleitend genannten Literaturstellen und Patentdokumenten enthalten, deren Beschreibung der Testmethoden hiermit in diese Anmeldung aufgenommen wird.

#### MCH-1 Rezeptorbindungstest

Methode: MCH Bindung an hMCH-1R transfizierten Zellen  
 Spezies: Human  
 Testzelle: hMCH-1R stabil-transfiziert in CHO/Galpha16 Zellen  
 Resultate: IC50 Werte

Membranen aus mit humanem hMCH-1R stabil-transfizierten CHO/Galpha16 Zellen werden mit Hilfe einer Spritze resuspendiert (Nadel 0.6 x 25 mm) und in Testpuffer (50 mM HEPES, 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 2 mM EGTA, pH 7.00; 0.1 % Rinderserum-Albumin (Protease-frei), 0.021 %

Bacitracin, 1 µg/mL Aprotinin, 1 µg/mL Leupeptin and 1 µM Phosphoramidon) auf eine Konzentration von 5 bis 15 µg/mL verdünnt.

200 Mikroliter dieser Membranfraktion (enthält 1 bis 3 µg Protein) werden für 60 Minuten bei Raumtemperatur mit 100 pM <sup>125</sup>I-tyrosyl melanine concentrating hormone (<sup>125</sup>I-MCH

5 kommerziell erhältlich von NEN) und steigende Konzentrationen der Testverbindung in einem Endvolumen von 250 Mikroliter inkubiert. Nach der Inkubation wird die Reaktion unter Benutzung eines Zellernters durch 0.5% PEI behandelte Glasfiberfilter (GF/B, Unifilter Packard) filtriert. Die membrangebundene auf dem Filter retenierte Radioaktivität wird anschliessend nach Zugabe von Szintillatorsubstanz (Packard Microscint 20) in einem  
10 Messgerät bestimmt (TopCount von Packard).

Die nichtspezifische Bindung ist definiert als gebundene Radioaktivität in Gegenwart von 1 Mikromolar MCH während der Inkubationsperiode.

Die Analyse der Konzentration-Bindungskurve erfolgt unter der Annahme einer Rezeptorbindungsstelle.

15 Standard:

Nichtmarkiertes MCH kompetiert mit markiertem <sup>125</sup>I-MCH um die Rezeptorbindung mit einem IC50 Wert zwischen 0.06 bis 0.15 nM.

Der KD-Wert des Radioliganden beträgt 0.156 nM.

## 20 MCH-1 Rezeptor-gekoppelter Ca<sup>2+</sup> Mobilisierungstest

Methode: Calciummobilisierungstest mit humanem MCH (FLIPR<sup>384</sup>)

Spezies: Human

Testzellen: Mit hMCH-R1 stabil-transfizierte CHO/ Galpha 16 Zellen

25 Resultate: : 1. Messung: % Stimulation der Referenz (MCH 10<sup>-6</sup>M)  
2. Messung: pKB Wert

Reagentien:	HBSS (10x)	(GIBCO)
	HEPES Puffer (1M)	(GIBCO)
	Pluronic F-127	(Molecular Probes)
	Fluo-4	(Molecular Probes)
	Probenecid	(Sigma)
	MCH	(Bachem)
	Rinderserum-Albumin (Protease frei)	(Serva)
	DMSO	(Serva)
	Ham's F12	(BioWhittaker)
	FCS	(BioWhittaker)



L-Glutamine	(GIBCO)
Hygromycin B	(GIBCO)
PENStrep	(BioWhittaker)
Zeocin	(Invitrogen)

Klonale CHO/Galpha16 hMCH-R1 Zellen werden in Ham's F12 Zellkulturmedium (mit L-Glutamine; BioWhittaker; Cat.Nr.: BE12-615F) kultiviert. Dieses enthält pro 500 mL 10% FCS, 1% PENStrep, 5 mL L-Glutamine (200 mM Stocklösung), 3 mL Hygromycin B (50 mg/mL in PBS) and 1.25 mL Zeocin (100 µg/mL Stocklösung). Einen Tag vor dem Experiment werden die Zellen auf 384-Well-Mikrotiterplatte (schwarzwandig mit durchsichtigem Boden, Hersteller: Costar) in einer Dichte von 2500 Zellen pro Kavität ausplattiert und in dem obenbeschriebenen Medium über Nacht bei 37°C, 5% CO<sub>2</sub> und 95% relativer Luftfeuchtigkeit kultiviert. Am Tag des Experiments werden die Zellen mit Zellkulturmedium, dem 2 mM Fluo-4 and 4.6 mM Probenicid zugesetzt ist, bei 37°C für 45 Minuten inkubiert. Nach der Beladung mit Fluoreszenzfarbstoff werden die Zellen viermal mit Hanks Pufferlösung (1 x HBSS, 20 mM HEPES), welche mit 0.07% Probenicid versetzt ist, gewaschen. Die Testsubstanzen werden in Hanks Pufferlösung, versetzt mit 2.5% DMSO, verdünnt. Die Hintergrundfluoreszenz nicht-stimulierter Zellen wird in Gegenwart von Substanz in der 384-Well-Mikrotiterplatte fünf Minuten nach dem letzten Waschschrift im FLIPR<sup>384</sup>-Gerät (Molecular Devices; Anregungswellenlänge: 488 nm; Emissionwellenlänge: bandpass 510 bis 570 nm) gemessen. Für die Zellstimulation wird MCH in Hanks Puffer mit 0.1% BSA verdünnt, 35 Minuten nach dem letzten Waschschrift zur 384-Well-Zellkulturplatte pipettiert und die MCH-stimulierte Fluoreszenz anschliessend im FLIPR<sup>384</sup> Gerät gemessen.

#### Datenanalyse:

1. Messung: Die zelluläre Ca<sup>2+</sup>-Mobilisierung wird als Peak der relativen Fluoreszenz abzüglich Hintergrund gemessen und als Prozentanteil des Maximalsignals der Referenz (MCH 10<sup>-6</sup>M) ausgedrückt. Diese Messung dient der Identifizierung eines möglichen agonistischen Effektes einer Testsubstanz.

2. Messung: Die zelluläre Ca<sup>2+</sup>-Mobilisierung wird als Peak der relativen Fluoreszenz abzüglich Hintergrund gemessen und als Prozentanteil des Maximalsignals der Referenz (MCH 10<sup>-6</sup>M, Signal wird auf 100% normiert) ausgedrückt. Die EC50-Werte der MCH Dosis-Wirkungskurve mit und ohne Testsubstanz (definierte Konzentration) werden durch das GraphPad Prism 2.01 Kurvenprogramm graphisch ermittelt. MCH-Antagonisten bewirken in der erstellten Graphik eine Rechtsverschiebung der MCH-Stimulationskurve.

Die Inhibition wird pKB-Wert ausgedrückt:

$$pKB = \log(EC_{50(\text{Testsubstanz} + \text{MCH})} / EC_{50(\text{MCH})} - 1) - \log c_{(\text{Testsubstanz})}$$

Die erfindungsgemäßen Verbindungen, einschließlich deren Salze, zeigen in den genannten

- 5 Tests eine MCH-Rezeptor antagonistische Wirkung. Unter Anwendung des zuvor beschriebenen MCH-1 Rezeptor-Bindungstests wird eine antagonistische Aktivität in einem Dosisbereich von etwa  $10^{-10}$  bis  $10^{-6}$  M, insbesondere von  $10^{-10}$  bis  $10^{-7}$  M, erhalten.

Folgende  $IC_{50}$  Werte wurden mit Hilfe des zuvor beschriebenen MCH-1 Rezeptor-

- 10 Bindungstests bestimmt:

Verbindung gemäß Beispiel- Nr.	Substanzname	$IC_{50}$ -Wert
6.3	(S)-1-(1-{5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-pyridin-2-yl}-pyrrolidin-3-yl)-piperidin-4-carbonsäureamid	3.7 nM
15.5	((E)-(R)-3-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenyl}-1-methyl-but-2-enyl)-cyclopropylmethyl-propyl-amin	25 nM

Nachfolgend werden Beispiele zu Darreichungsformen beschrieben, worin die Angabe "Wirkstoff" eine oder mehrere erfindungsgemäße Verbindungen, einschließlich deren Salze

15 bedeutet. Im Falle einer der beschriebenen Kombinationen mit einem oder mehreren weiteren Wirksubstanzen umfasst der Begriff "Wirkstoff" auch die weiteren Wirksubstanzen.

Beispiel AKapseln zur Pulverinhalation mit 1 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

1 Kapsel zur Pulverinhalation enthält:

5	Wirkstoff	1.0 mg
	Milchzucker	20.0 mg
	Hartgelatinekapseln	<u>50.0 mg</u>
		71.0 mg

Herstellungsverfahren:

- 10 Der Wirkstoff wird auf die für Inhalativa erforderliche Korngröße gemahlen. Der gemahlene Wirkstoff wird mit dem Milchzucker homogen gemischt. Die Mischung wird in Hartgelatine-kapseln abgefüllt.

Beispiel B

- 15 Inhalationslösung für Respimat® mit 1 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

1 Hub enthält:

	Wirkstoff	1.0 mg
	Benzalkoniumchlorid	0.002 mg
20	Dinatriumedetat	0.0075 mg
	Wasser gereinigt ad	15.0 µl

Herstellungsverfahren:

- 25 Der Wirkstoff und Benzalkoniumchlorid werden in Wasser gelöst und in Respimat®-Kartuschen abgefüllt.

Beispiel CInhalationslösung für Vernebler mit 1 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

- 30 1 Fläschchen enthält:

	Wirkstoff	0.1 g
	Natriumchlorid	0.18 g
	Benzalkoniumchlorid	0.002 g
	Wasser gereinigt ad	20.0 ml

35

Herstellungsverfahren:

Wirkstoff, Natriumchlorid und Benzalkoniumchlorid werden in Wasser gelöst.

#### Beispiel D

##### Treibgas-Dosieraerosol mit 1 mg Wirkstoff

5 Zusammensetzung:

1 Hub enthält:

Wirkstoff	1.0 mg
Lecithin	0.1 %
Treibgas ad	50.0 µl

10

##### Herstellungsverfahren:

Der mikronisierte Wirkstoff wird in dem Gemisch aus Lecithin und Treibgas homogen suspendiert. Die Suspension wird in einen Druckbehälter mit Dosierventil abgefüllt.

15 Beispiel E

##### Nasalspray mit 1 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

Wirkstoff	1.0 mg
Natriumchlorid	0.9 mg
20 Benzalkoniumchlorid	0.025 mg
Dinatriumedetat	0.05 mg
Wasser gereinigt ad	0.1 ml

##### Herstellungsverfahren:

25 Der Wirkstoff und die Hilfsstoffe werden in Wasser gelöst und in ein entsprechendes Behältnis abgefüllt.

#### Beispiel F

##### Injektionslösung mit 5 mg Wirksubstanz pro 5 ml

30 Zusammensetzung:

Wirksubstanz	5 mg
Glucose	250 mg
Human-Serum-Albumin	10 mg
Glykofurol	250 mg
35 Wasser für Injektionszwecke ad	5 ml

Herstellung:

Glykofurol und Glucose in Wasser für Injektionszwecke auflösen (Wfl); Human-Serum-Albumin zugeben; Wirkstoff unter Erwärmen auflösen; mit Wfl auf Ansatzvolumen auffüllen; unter Stickstoff-Begasung in Ampullen abfüllen.

5

Beispiel GInjektionslösung mit 100 mg Wirksubstanz pro 20 mlZusammensetzung:

	Wirksubstanz	100 mg	
10	Monokaliumdihydrogenphosphat = $\text{KH}_2\text{PO}_4$		12 mg
	Dinatriumhydrogenphosphat = $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$		2 mg
	Natriumchlorid		180 mg
	Human-Serum-Albumin		50 mg
	Polysorbat 80	20 mg	
15	Wasser für Injektionszwecke ad		20 ml

Herstellung:

Polysorbat 80, Natriumchlorid, Monokaliumdihydrogenphosphat und Dinatriumhydrogenphosphat in Wasser für Injektionszwecke (Wfl) auflösen; Human-Serum-Albumin zugeben; Wirkstoff unter Erwärmen auflösen; mit Wfl auf Ansatzvolumen auffüllen; in Ampullen abfüllen.

20

Beispiel HLyophilisat mit 10 mg WirksubstanzZusammensetzung:

	Wirksubstanz	10 mg
	Mannit	300 mg
	Human-Serum-Albumin	20 mg

30

Herstellung:

Mannit in Wasser für Injektionszwecke (Wfl) auflösen; Human-Serum-Albumin zugeben; Wirkstoff unter Erwärmen auflösen; mit Wfl auf Ansatzvolumen auffüllen; in Vials abfüllen; gefriertrocknen.

35

Lösungsmittel für Lyophilisat:

- 160 -

Polysorbat 80 = Tween 80	20 mg
Mannit	200 mg
Wasser für Injektionszwecke ad	10 ml

5 Herstellung:

Polysorbat 80 und Mannit in Wasser für Injektionszwecke (Wfl) auflösen; in Ampullen abfüllen.

Beispiel I10 Tabletten mit 20 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

Wirksubstanz	20 mg
Lactose	120 mg
Maisstärke	40 mg
15 Magnesiumstearat	2 mg
Povidon K 25	18 mg

Herstellung:

Wirksubstanz, Lactose und Maisstärke homogen mischen; mit einer wässrigen Lösung von Povidon granulieren; mit Magnesiumstearat mischen; auf einer Tablettenpresse abpressen; 20 Tablettengewicht 200 mg.

Beispiel JKapseln mit 20 mg Wirksubstanz

25 Zusammensetzung:

Wirksubstanz	20 mg
Maisstärke	80 mg
Kieselsäure. hochdispers	5 mg
30 Magnesiumstearat	2.5 mg

Herstellung:

Wirksubstanz, Maisstärke und Kieselsäure homogen mischen; mit Magnesiumstearat mischen; Mischung auf einer Kapselfüllmaschine in Hartgelatine-Kapseln Grösse 3 abfüllen.

35 Beispiel KZäpfchen mit 50 mg Wirksubstanz

## Zusammensetzung:

Wirksubstanz	50 mg
Hartfett (Adeps solidus) q.s. ad	1700 mg

5

Herstellung:

Hartfett bei ca. 38°C aufschmelzen; gemahlene Wirksubstanz im geschmolzenen Hartfett homogen dispergieren; nach Abkühlen auf ca. 35°C in vorgekühlte Formen ausgiessen.

10 Beispiel LInjektionslösung mit 10 mg Wirksubstanz pro 1 ml

## Zusammensetzung:

Wirksubstanz	10 mg
15 Mannitol	50 mg
Human-Serum-Albumin	10 mg
Wasser für Injektionszwecke ad	1 ml

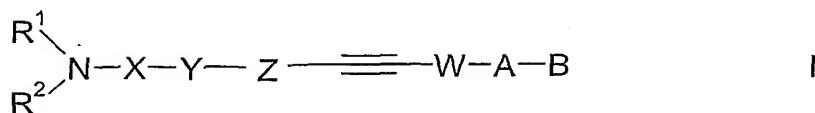
Herstellung:

20 Mannitol in Wasser für Injektionszwecke auflösen (Wfl); Human-Serum-Albumin zugeben; Wirkstoff unter Erwärmen auflösen; mit Wfl auf Ansatzvolumen auffüllen; unter Stickstoff-Begasung in Ampullen abfüllen.

25

## Patentansprüche

## 1. Alkin-Verbindungen der allgemeinen Formel I



in der

$R^1, R^2$  bedeuten unabhängig voneinander H,  $C_{1-8}$ -Alkyl,  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl oder einen gegebenenfalls mit gleichen oder verschiedenen Resten  $R^{20}$  ein- oder mehrfach und/oder mit Nitro einfach substituierten Phenyl- oder Pyridinylrest, wobei die Alkyl- oder Cycloalkyl-Gruppe mit gleichen oder verschiedenen Resten  $R^{11}$  ein- oder mehrfach substituiert sein kann, und wobei eine  $-CH_2$ -Gruppe in Position 3 oder 4 einer 5, 6 oder 7-gliedrigen Cycloalkylgruppe durch  $-O-$ ,  $-S-$  oder  $-NR^{13}-$  ersetzt sein kann, oder

$R^1$  und  $R^2$  bilden eine  $C_{3-8}$ -Alkylen-Brücke, in der eine nicht mit dem N-Atom der  $R^1R^2N$ -Gruppe benachbarte  $-CH_2$ -Gruppen durch  $-CH=N-$ ,  $-CH=CH-$ ,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-SO-$ ,  $-(SO_2)-$ ,  $-CO-$ ,  $-C(=CH_2)-$  oder  $-NR^{13}-$  ersetzt sein kann,

wobei in der zuvor definierten Alkylen-Brücke ein oder mehrere H-Atome durch gleiche oder verschiedene Reste  $R^{14}$  ersetzt sein können, und

wobei die zuvor definierte Alkylen-Brücke mit einer oder zwei gleichen oder verschiedenen carbo- oder heterocyclischen Gruppen Cy derart substituiert sein kann, dass die Bindung zwischen der Alkylenbrücke und der Gruppe Cy

- über eine Einfach- oder Doppelbindung,
- über ein gemeinsames C-Atom unter Ausbildung eines spirocyclischen Ringsystems,
- über zwei gemeinsame, benachbarte C- und/oder N-Atome unter Ausbildung eines kondensierten bicyclischen Ringsystems oder



- über drei oder mehrere C- und/oder N-Atome unter Ausbildung eines verbrückten Ringsystems erfolgt;

5 X eine C<sub>1-6</sub>-Alkylen-Brücke, die einen oder mehrere Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus Fluor, Chlor, Hydroxy, Cyano, CF<sub>3</sub>, C<sub>1-4</sub>-Alkyl, Hydroxy-C<sub>1-4</sub>-alkyl, C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl und C<sub>1-4</sub>-Alkoxy aufweist, wobei zwei Alkyl-Substituenten unter Ausbildung einer C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-Gruppe miteinander verbunden sein können, oder

10 eine C<sub>2-4</sub>-Alkylenoxy- oder C<sub>2-4</sub>-Alkylenimino-Brücke, wobei die Imino-Gruppe durch eine C<sub>1-4</sub>-Alkyl-Gruppe substituiert sein kann, und bei denen die Alkylen-Einheit einen oder mehrere Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus Fluor, Chlor, CF<sub>3</sub>, Hydroxy-C<sub>1-4</sub>-alkyl, C<sub>1-4</sub>-Alkyl und C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl aufweist, wobei zwei Alkyl-Gruppen unter  
15 Ausbildung einer C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl- oder Cyclo-C<sub>4-6</sub>-alkylenimino-Gruppe miteinander verbunden sein können, oder

20 eine C<sub>3-6</sub>-Alkenylen- oder C<sub>3-6</sub>-Alkinylen-Brücke, die unsubstituiert ist oder einen oder mehrere Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus Fluor, Chlor, CF<sub>3</sub>, Hydroxy-C<sub>1-4</sub>-alkyl, C<sub>1-4</sub>-Alkyl und C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl aufweist, wobei zwei Alkyl-Substituenten unter Ausbildung einer C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl- oder C<sub>5-7</sub>-Cycloalkenyl-Gruppe miteinander verbunden sein können, und

25 W, Z unabhängig voneinander eine Einfachbindung oder eine C<sub>1-2</sub>-Alkylen-Brücke,

wobei zwei benachbarte C-Atome mit einer zusätzlichen C<sub>1-4</sub>-Alkylen-Brücke miteinander verbunden sein können, und

30 wobei ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen C<sub>1-3</sub>-Alkyl-Resten substituiert sein können, wobei zwei Alkylreste unter Ausbildung eines carbocyclischen Rings miteinander verbunden sein können, und

35

Y, A unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe der bivalenten cyclischen Gruppen Phenyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Naphthyl, Tetrahydronaphthyl, Indolyl, Dihydroindolyl, Chinoliny, Dihydrochinoliny, Tetrahydrochinoliny, Isochinoliny, Dihydroisochinoliny, Tetrahydro-isochinoliny, Benzimidazolyl-, Benzoxazolyl, Chromanyl, Chromen-4-onyl, Thienyl, Furanyl, Benzothienyl oder Benzofuranyl, wobei die genannten cyclischen Gruppen ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit gleichen oder verschiedenen Resten  $R^{20}$ , im Falle eines Phenylrings auch zusätzlich einfach mit Nitro, und/oder an eine oder mehrere NH-Gruppen mit  $R^{21}$  substituiert sein können,

B eine der für Y, A angegebenen Bedeutungen oder

$C_{1-6}$ -Alkyl,  $C_{1-6}$ -Alkenyl,  $C_{1-6}$ -Alkiny,  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl,  $C_{5-7}$ -Cycloalkenyl,  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl- $C_{1-3}$ -alkyl-,  $C_{3-7}$ -Cycloalkenyl- $C_{1-3}$ -alkyl-,  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl- $C_{1-3}$ -alkenyl- oder  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl- $C_{1-3}$ -alkiny-, worin ein oder mehrere C-Atome unabhängig voneinander ein- oder mehrfach mit Halogen und/oder einfach mit Hydroxy oder Cyano und/oder cyclische Gruppen ein- oder mehrfach mit gleichen oder verschiedenen Resten  $R^{20}$  substituiert sein können,

Cy eine carbo- oder heterocyclische Gruppe ausgewählt aus einer der folgenden Bedeutungen

- eine gesättigte 3- bis 7-gliedrige carbocyclische Gruppe,
- eine ungesättigte 4- bis 7-gliedrige carbocyclische Gruppe,
- eine Phenyl-Gruppe,
- eine gesättigte 4- bis 7-gliedrige oder ungesättigte 5- bis 7-gliedrige heterocyclische Gruppe mit einem N-, O- oder S-Atom als Heteroatom,
- eine gesättigte oder ungesättigte 5- bis 7-gliedrige heterocyclische Gruppe mit zwei oder mehreren N-Atomen oder mit einem oder zwei N-Atomen und einem O- oder S-Atom als Heteroatome,
- eine aromatische heterocyclische 5- oder 6-gliedrige Gruppe mit einem oder mehreren gleichen oder verschiedenen Heteroatomen ausgewählt aus N, O und/oder S,

wobei die zuvor angeführten gesättigten 6- oder 7-gliedrigen Gruppen auch als verbrückte Ringsysteme mit einer Imino-, (C<sub>1-4</sub>-alkyl)-imino-, Methylen-, (C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-methylen- oder Di-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)-methylen-Brücke vorliegen können, und

wobei die zuvor genannten cyclischen Gruppen ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit gleichen oder verschiedenen Resten R<sup>20</sup>, im Falle einer Phenylgruppe auch zusätzlich einfach mit Nitro, und/oder ein oder mehrere NH-Gruppen mit R<sup>21</sup> substituiert sein können,

R<sup>11</sup> Halogen, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>2-6</sub>-Alkenyl, C<sub>2-6</sub>-Alkynyl, R<sup>15</sup>-O-, R<sup>15</sup>-O-CO-, R<sup>15</sup>-CO-O-, Cyano, R<sup>16</sup>R<sup>17</sup>N-, R<sup>18</sup>R<sup>19</sup>N-CO- oder Cy-, wobei in den zuvor angegebenen Gruppen ein oder mehrere C-Atome unabhängig voneinander durch Substituenten ausgewählt aus Halogen, OH, CN, CF<sub>3</sub>, C<sub>1-3</sub>-Alkyl, Hydroxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl ein oder mehrfach substituiert sein können;

R<sup>13</sup> eine der für R<sup>17</sup> angegebenen Bedeutungen,

R<sup>14</sup> Halogen, Cyano, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>2-6</sub>-Alkenyl, C<sub>2-6</sub>-Alkynyl, R<sup>15</sup>-O-, R<sup>15</sup>-O-CO-, R<sup>15</sup>-CO-, R<sup>15</sup>-CO-O-, R<sup>16</sup>R<sup>17</sup>N-, R<sup>18</sup>R<sup>19</sup>N-CO-, R<sup>15</sup>-O-C<sub>1-3</sub>-alkyl, R<sup>15</sup>-O-CO-C<sub>1-3</sub>-alkyl, R<sup>15</sup>-SO<sub>2</sub>-NH-, R<sup>15</sup>-O-CO-NH-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, R<sup>15</sup>-SO<sub>2</sub>-NH-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, R<sup>15</sup>-CO-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, R<sup>15</sup>-CO-O-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, R<sup>18</sup>R<sup>17</sup>N-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, R<sup>18</sup>R<sup>19</sup>N-CO-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder Cy-C<sub>1-3</sub>-alkyl-,

R<sup>15</sup> H, C<sub>1-4</sub>-Alkyl, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl, Phenyl, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl, Pyridinyl oder Pyridinyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl,

R<sup>16</sup> H, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl, C<sub>4-7</sub>-Cycloalkenyl, C<sub>4-7</sub>-Cycloalkenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl, ω-Hydroxy-C<sub>2-3</sub>-alkyl, ω-(C<sub>1-4</sub>-Alkoxy)-C<sub>2-3</sub>-alkyl, Amino-C<sub>2-6</sub>-alkyl, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-amino-C<sub>2-6</sub>-alkyl, Di-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)-amino-C<sub>2-6</sub>-alkyl oder Cyclo-C<sub>3-6</sub>-alkylenimino-C<sub>2-6</sub>-alkyl-,

R<sup>17</sup> eine der für R<sup>16</sup> angegebenen Bedeutungen oder Phenyl, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl, Pyridinyl, C<sub>1-4</sub>-Alkylcarbonyl,

- Hydroxycarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl, C<sub>1-4</sub>-Alkoxycarbonyl-,  
 C<sub>1-4</sub>-Alkoxycarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl, C<sub>1-4</sub>-Alkylcarbonylamino-C<sub>2-3</sub>-alkyl,  
 N-(C<sub>1-4</sub>-Alkylcarbonyl)-N-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-amino-C<sub>2-3</sub>-alkyl, C<sub>1-4</sub>-Alkylsulfonyl,  
 C<sub>1-4</sub>-Alkylsulfonylamino-C<sub>2-3</sub>-alkyl oder N-(C<sub>1-4</sub>-Alkylsulfonyl)-N-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-amino-C<sub>2-3</sub>-alkyl;
- 5
- R<sup>18</sup>, R<sup>19</sup> unabhängig voneinander H oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl,
- R<sup>20</sup> Halogen, Hydroxy, Cyano, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>2-6</sub>-Alkenyl, C<sub>2-6</sub>-Alkynyl, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl, Hydroxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl, R<sup>22</sup>-C<sub>1-3</sub>-alkyl oder eine der für R<sup>22</sup> angegebenen Bedeutungen,
- 10
- R<sup>21</sup> C<sub>1-4</sub>-Alkyl, ω-Hydroxy-C<sub>2-6</sub>-alkyl, ω-C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-C<sub>2-6</sub>-alkyl, ω-C<sub>1-4</sub>-Alkyl-amino-C<sub>2-6</sub>-alkyl, ω-Di-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)-amino-C<sub>2-6</sub>-alkyl, ω-Cyclo-C<sub>3-6</sub>-alkylenimino-C<sub>2-6</sub>-alkyl, Phenyl, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-carbonyl, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonyl, C<sub>1-4</sub>-Alkylsulfonyl, Aminosulfonyl, C<sub>1-4</sub>-Alkylaminosulfonyl, Di-C<sub>1-4</sub>-alkylaminosulfonyl oder Cyclo-C<sub>3-6</sub>-alkylenimino-sulfonyl,
- 15
- R<sup>22</sup> Pyridinyl, Phenyl, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkoxy, Cyclo-C<sub>3-6</sub>-alkylenimino-C<sub>2-4</sub>-alkoxy-, OHC-, HO-N=HC-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-N=HC-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy, C<sub>1-4</sub>-Alkylthio, Carboxy, C<sub>1-4</sub>-Alkylcarbonyl, C<sub>1-4</sub>-Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, C<sub>1-4</sub>-Alkylaminocarbonyl, Di-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)-aminocarbonyl, Cyclo-C<sub>3-6</sub>-alkyl-amino-carbonyl-, Cyclo-C<sub>3-6</sub>-alkylenimino-carbonyl, Phenylaminocarbonyl, Cyclo-C<sub>3-6</sub>-alkylenimino-C<sub>2-4</sub>-alkyl-aminocarbonyl, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-sulfonyl, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-sulfinyl, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-sulfonylamino, Amino, C<sub>1-4</sub>-Alkylamino, Di-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)-amino, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-carbonyl-amino, Cyclo-C<sub>3-6</sub>-alkylenimino, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino, N-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-amino, Acetyl-amino-, Propionyl-amino, Phenylcarbonyl, Phenylcarbonylamino, Phenylcarbonylmethylamino, Hydroxy-C<sub>2-3</sub>-alkylaminocarbonyl, (4-Morpholinyl)carbonyl, (1-Pyrrolidinyl)carbonyl, (1-Piperidinyl)carbonyl, (Hexahydro-1-azepinyl)carbonyl, (4-Methyl-1-piperazinyl)carbonyl, Methylendioxy, Aminocarbonylamino oder C<sub>1-4</sub>-Alkylaminocarbonylamino bedeuten,
- 20
- 25
- 30
- 35

wobei in den zuvor genannten Gruppen und Resten, insbesondere in W, Z, R<sup>13</sup> bis R<sup>22</sup>, jeweils ein oder mehrere C-Atome zusätzlich ein- oder mehrfach mit F und/oder jeweils ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander zusätzlich einfach mit Cl oder Br und/oder jeweils ein oder mehrere Phenyl-Ringe unabhängig voneinander zusätzlich ein, zwei oder drei Substituenten ausgewählt aus der Gruppe F, Cl, Br, I, Cyano, C<sub>1-4</sub>-Alkyl, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-, Acetylamino-, Aminocarbonyl-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl- und Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl- aufweisen können und/oder einfach mit Nitro substituiert sein können, und

das H-Atom einer vorhandenen Carboxygruppe oder ein an ein N-Atom gebundenes H-Atom jeweils durch einen in-vivo abspaltbaren Rest ersetzt sein kann,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze,

wobei folgende Verbindungen nicht mit umfasst sind:

(1-{5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-pyridin-2-yl}-pyrrolidin-3-yl)-dimethylamin,

5'-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-3-pyrrolidin-1-yl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl,

1'-{5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-pyridin-2-yl}-[1,3']bipyrrolidinyl,

{5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-pyridin-2-yl}-(2-pyrrolidin-1-yl-propyl)-amin,

5-(4-Chlor-phenyl)-2-[4-(1-methyl-2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenylethynyl]-pyridin,

5-(4-Chlor-phenyl)-2-[4-(3-piperidin-1-yl-pyrrolidin-1-yl)-phenylethynyl]-pyridin,

5-(4-Chlor-phenyl)-2-[4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-propoxy]-phenylethynyl]-pyridin,

(1-{5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-pyridin-2-yl}-pyrrolidin-3-yl)-4-methylpiperidin,

5-(4-Chlor-phenyl)-2-[4-(2-methyl-2-piperidin-1-yl-propoxy)-phenylethynyl]-pyridin,

5-(4-Chlor-phenyl)-2-[4-[3-(4-methyl-piperidin-1-yl)-cyclohexyl]-phenylethynyl]-pyridin,

5-(4-Chlor-phenyl)-2-[4-[3-(4-methyl-piperidin-1-yl)-cyclohex-1-enyl]-phenylethynyl]-pyridin,

5-(4-Chlor-phenyl)-2-[4-[3-(4-methyl-piperidin-1-yl)-cyclopent-1-enyl]-phenylethynyl]-pyridin,

5-(4-Chlor-phenyl)-2-{4-[3-(4-methyl-piperidin-1-yl)-cyclopentyl]-phenylethynyl}-pyridin,

5-(4-Chlor-phenyl)-2-[4-(3-pyrrolidin-1-yl-propenyl)-phenylethynyl]-pyridin,

5-(4-Chlor-phenyl)-2-[4-(3-pyrrolidin-1-yl-prop-1-ynyl)-phenylethynyl]-pyridin.

5

2. Alkin-Verbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Reste  $R^1$ ,  $R^2$  unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus H,  $C_{1-6}$ -Alkyl,  $C_{3-5}$ -Alkenyl,  $C_{3-5}$ -Alkynyl,  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl, Hydroxy- $C_{3-7}$ -cycloalkyl,  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl- $C_{1-3}$ -alkyl-, (Hydroxy- $C_{3-7}$ -cycloalkyl)- $C_{1-3}$ -alkyl-, Hydroxy- $C_{2-4}$ -alkyl-,  $\omega$ -NC- $C_{2-3}$ -alkyl-,  $C_{1-4}$ -Alkoxy- $C_{2-4}$ -alkyl-, Hydroxy- $C_{1-4}$ -alkoxy- $C_{2-4}$ -alkyl-,  $C_{1-4}$ -Alkoxy-carbonyl- $C_{1-4}$ -alkyl-, Carboxyl- $C_{1-4}$ -alkyl-, Amino- $C_{2-4}$ -alkyl-,  $C_{1-4}$ -Alkyl-amino- $C_{2-4}$ -alkyl-, Di-( $C_{1-4}$ -alkyl)-amino- $C_{2-4}$ -alkyl-, Cyclo- $C_{3-6}$ -alkylenimino- $C_{2-4}$ -alkyl-, Pyrrolidin-3-yl, N-( $C_{1-4}$ -alkyl)-pyrrolidin-3-yl, Pyrrolidinyl- $C_{1-3}$ -alkyl-, N-( $C_{1-4}$ -Alkyl)-pyrrolidinyl- $C_{1-3}$ -alkyl, Piperidin-3-yl, Piperidin-4-yl, N-( $C_{1-4}$ -Alkyl)-piperidin-3-yl, N-( $C_{1-4}$ -Alkyl)-piperidin-4-yl, Piperidinyl- $C_{1-3}$ -alkyl-, N-( $C_{1-4}$ -Alkyl)-piperidinyl- $C_{1-3}$ -alkyl-, Tetrahydropyran-3-yl, Tetrahydropyran-4-yl, Phenyl, Phenyl- $C_{1-3}$ -alkyl, Pyridyl oder Pyridyl- $C_{1-3}$ -alkyl-, wobei in den zuvor angegebenen Gruppen und Resten ein oder mehrere C-Atome unabhängig voneinander ein- oder mehrfach mit F,  $C_{1-3}$ -Alkyl oder Hydroxy- $C_{1-3}$ -Alkyl, und/oder ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander einfach mit Cl, Br, OH,  $CF_3$  oder CN substituiert sein können, und wobei der Phenyl- oder Pyridyl-Rest ein- oder mehrfach mit gleichen oder verschiedenen Resten  $R^{20}$ , im Falle einer Phenylgruppe auch zusätzlich einfach mit Nitro, substituiert sein kann, und

10

15

20

25

der Rest  $R^{20}$  die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung aufweisen.

3. Alkin-Verbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass  $R^1$  und  $R^2$  zusammen mit dem N-Atom, an das diese gebunden sind, eine heterocyclische Gruppe bilden, die ausgewählt ist aus den Bedeutungen Pyrrolidin, Piperidin, 8-Aza-bicyclo[3.2.1]octan, Piperazin, worin die freie Imin-Funktion mit  $R^{13}$  substituiert ist, und Morpholin,

30

35

wobei ein- oder mehrere H-Atome durch gleiche oder verschiedene Reste  $R^{14}$  ersetzt sein können, und/ oder

wobei die angegebenen heterocyclischen Gruppen mit einer oder zwei gleichen oder verschiedenen carbo- oder heterocyclischen Gruppen Cy derart substituiert sein können, dass die Bindung zwischen der Alkylenbrücke und der Gruppe Cy

- über eine Einfach- oder Doppelbindung,
- über ein gemeinsames C-Atom unter Ausbildung eines spirocyclischen Ringsystems,
- über zwei gemeinsame, benachbarte C- und/oder N-Atome unter Ausbildung eines kondensierten bicyclischen Ringsystems oder
- über drei oder mehrere C- und/oder N-Atome unter Ausbildung eines verbrückten Ringsystems erfolgt;

und die Reste  $R^{13}$ ,  $R^{14}$  und die Gruppe Cy wie in Anspruch 1 definiert sind.

4. Alkin-Verbindungen nach einem oder mehreren der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass X eine Propylen-Brücke bedeutet, die 1, 2, 3 oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten ausgewählt aus Fluor, Chlor, Hydroxy,  $C_{1-3}$ -Alkyl und Cyclopropyl aufweist, wobei zwei Alkyl-Substituenten unter Ausbildung einer  $C_{3-6}$ -Cycloalkyl-Gruppe miteinander verbunden sein können, oder

eine Ethoxy- oder eine Ethylenimino-Brücke, bei der die Imino-Gruppe durch  $C_{1-4}$ -Alkyl substituiert sein kann, bedeutet, die 1, 2, 3 oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten ausgewählt aus Fluor, Chlor,  $C_{1-3}$ -Alkyl und Cyclopropyl aufweist, wobei zwei Alkyl-Gruppen unter Ausbildung einer  $C_{3-6}$ -Cycloalkyl-Gruppe oder falls eine Alkyl-Gruppe mit einer Imino-Gruppe verbunden ist auch unter Ausbildung einer Pyrrolidin- oder Piperidin-Gruppe miteinander verbunden sein können, oder

eine  $-CH_2-CH=CH-$  oder  $-CH_2-C\equiv C-$ Brücke bedeutet, die unsubstituiert ist oder 1, 2, 3 oder mehrere Substituenten ausgewählt aus Fluor, Chlor,  $C_{1-3}$ -Alkyl und Cyclopropyl aufweist, wobei zwei Alkyl-Substituenten unter Ausbildung einer  $C_{3-6}$ -Cycloalkyl-Gruppe miteinander verbunden sein können.

5. Alkin-Verbindungen nach einem oder mehreren der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass Z eine Einfachbindung oder Ethylen bedeutet und W eine Einfachbindung bedeutet.

5

6. Alkin-Verbindungen nach einem oder mehreren der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Gruppe Y ausgewählt ist aus der Gruppe der bivalenten cyclischen Gruppen Phenyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Tetrahydronaphthyl, Indolyl, Dihydroindolyl, Chinolinyl, Dihydrochinolinyl, Tetrahydrochinolinyl, Isochinolinyl, Dihydroisochinolinyl, Tetrahydro-isochinolinyl, Benzimidazolyl-, Benzoxazolyl, Chromanyl, Chromen-4-onyl, Benzothienyl, oder Benzofuranyl, wobei die zuvor genannten cyclischen Gruppen ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit gleichen oder mehreren Resten  $R^{20}$ , im Falle eines Phenylrings auch zusätzlich einfach mit Nitro, und/oder an ein oder mehreren N-Atomen mit  $R^{21}$  substituiert sein können,

10

15

wobei  $R^{20}$  und  $R^{21}$  die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen aufweisen.

7. Alkin-Verbindungen nach einem oder mehreren der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Gruppe A ausgewählt ist aus der Gruppe der bivalenten cyclischen Gruppen Phenyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl oder Pyridazinyl, die ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit gleichen oder verschiedenen Resten  $R^{20}$ , im Falle eines Phenylrings auch zusätzlich einfach mit Nitro substituiert sein können, und

20

25

$R^{20}$  die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutung aufweist.

8. Alkin-Verbindungen nach einem oder mehreren der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Gruppe B aus Phenyl, Cyclohexenyl, Pyridyl, Thienyl und Furanyl ausgewählt ist,

30

35

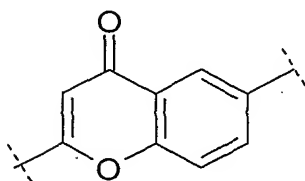
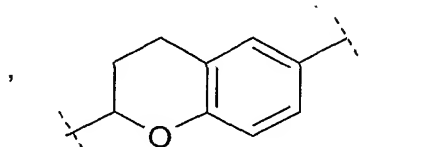
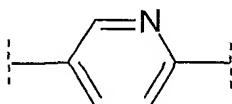
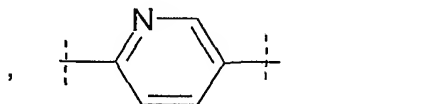
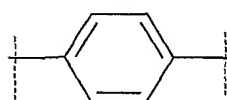
wobei die zuvor genannten cyclischen Gruppen ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit gleichen oder verschiedenen Resten  $R^{20}$ , im Falle einer Phenylgruppe auch zusätzlich einfach mit Nitro substituiert sein können, und



$R^{20}$  die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen aufweist.

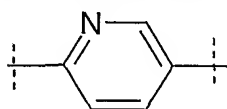
- 5 9. Alkin-Verbindungen nach einem oder mehreren der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass

Y eine Bedeutung ausgewählt aus

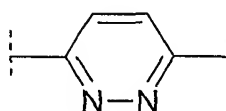


10 besitzt, und

A eine Bedeutung ausgewählt aus



oder



besitzt, und

15 B Phenyl, Cyclohexenyl, Pyridyl, Thienyl und Furanyl, vorzugsweise Phenyl bedeutet,

wobei Y und A unsubstituiert oder einfach mit  $R^{20}$  substituiert sind, und B unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander mit  $R^{20}$  substituiert ist, im Falle eines Phenyl-Rings auch zusätzlich einfach mit Nitro substituiert sein kann, und worin  $R^{20}$  die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung aufweist.

20

10. Alkin-Verbindungen nach einem oder mehreren der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass

5            $R^{20}$            F, Cl, Br, I, OH, Cyano, Methyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, Amino, Acetyl, Methoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, Ethoxy, n-Propoxy oder iso-Propoxy bedeutet, wobei mehrfach vorkommende Substituenten  $R^{20}$  gleiche oder verschiedene Bedeutungen aufweisen können.

10

11. Physiologisch verträgliche Salze der Alkin-Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 10.

15

12. Zusammensetzung, enthaltend mindestens eine Alkin-Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 10 und/ oder ein Salz gemäß Anspruch 11 neben gegebenenfalls einem oder mehreren physiologisch verträglichen Hilfsstoffen.

20

13. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Alkin-Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 10 und/ oder ein Salz gemäß Anspruch 11 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

25

14. Verwendung mindestens einer Alkin-Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 10 und/ oder eines Salzes gemäß Anspruch 11 zur Beeinflussung des Essverhaltens eines Säugetiers.

30

15. Verwendung mindestens einer Alkin-Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 10 und/ oder eines Salzes gemäß Anspruch 11 zur Reduzierung des Körpergewichts und/ oder zum Verhindern einer Zunahme des Körpergewichts eines Säugetiers.

35

16. Verwendung mindestens einer Alkin-Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 10 und/ oder eines Salzes gemäß Anspruch 11 zur Herstellung eines Arzneimittels mit MCH-Rezeptor antagonistischer Aktivität.
- 5
17. Verwendung mindestens einer Alkin-Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 10 und/ oder eines Salzes gemäß Anspruch 11 zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von
- 10 Erscheinungen und/oder Krankheiten, die durch MCH verursacht werden oder mit MCH in einem anderen kausalen Zusammenhang stehen, geeignet ist.
18. Verwendung mindestens einer Alkin-Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 10 und/ oder eines Salzes gemäß Anspruch 11 zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von
- 15 metabolischen Störungen und/oder Essstörungen, insbesondere von Adipositas, Bulimie, Bulimie nervosa, Cachexia, Anorexie, Anorexie nervosa und Hyperphagia, geeignet ist.
- 20
19. Verwendung mindestens einer Alkin-Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 10 und/ oder eines Salzes gemäß Anspruch 11 zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von mit
- 25 Adipositas einhergehenden Krankheiten und/oder Störungen, insbesondere von Diabetes, besonders Typ II Diabetes, diabetischen Komplikationen, einschließlich diabetischer Retinopathie, diabetischer Neuropathie, diabetischer Nephropathie, Insulin-Resistenz, pathologischer Glukosetoleranz, Encephalorrhagie, Herzinsuffizienz, Herzkreislauferkrankungen, insbesondere Arteriosklerose und
- 30 Bluthochdruck, Arthritis und Gonitis geeignet ist.
20. Verwendung mindestens einer Alkin-Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 10 und/ oder eines Salzes gemäß Anspruch 11 zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von
- 35 Hyperlipidämie, Cellulitis, Fettakkumulation, maligner Mastocytose, systemischer

Mastocytose, emotionalen Störungen, Affektivitätsstörungen, Depressionen, Angstzuständen, Schlafstörungen, Fortpflanzungsstörungen, sexuellen Störungen, Gedächtnisstörungen, Epilepsie, Formen der Dementia und hormonelle Störungen geeignet ist.

5

21. Verwendung mindestens einer Alkin-Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 10 und/ oder eines Salzes gemäß Anspruch 11 zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Miktionsstörungen, wie beispielsweise Harninkontinenz, überaktiver Harnblase, Harndrang, Nykturie, Enuresis, geeignet ist.

10

22. Verwendung mindestens einer Alkin-Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 10 und/oder eines Salzes gemäß Anspruch 11 zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Abhängigkeiten und/oder Entzugssymptomen geeignet ist.

15

23. Verfahren zur Herstellung einer Zusammensetzung oder eines Arzneimittels gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 12, 13 und 16 bis 22, dadurch gekennzeichnet, dass auf nichtchemischem Wege mindestens eine Alkin-Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 10 und/ oder ein Salz gemäß Anspruch 11 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

20

24. Arzneimittel, enthaltend

25

einen ersten Wirkstoff, der aus den Alkin-Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 10 und/ oder den Salzen gemäß Anspruch 11 ausgewählt ist, sowie

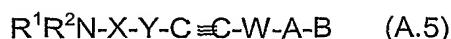
30

einen zweiten Wirkstoff, der aus der Gruppe ausgewählt ist bestehend aus Wirkstoffen zur Behandlung von Diabetes, Wirkstoffen zur Behandlung diabetischer Komplikationen, Wirkstoffen zur Behandlung von Adipositas, vorzugsweise anderen als MCH-Antagonisten, Wirkstoffen zur Behandlung von Bluthochdruck, Wirkstoffen zur Behandlung von Hyperlipidemia, einschließlich Arteriosklerose, Wirkstoffen zur Behandlung von Arthritis, Wirkstoffen zur Behandlung von Angstzuständen und Wirkstoffen zur Behandlung von Depressionen,

35

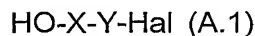
neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

- 5 25. Verfahren zur Herstellung von Alkin-Verbindungen der Formel A.5



10 wobei in den Formeln A.1, A.2, A.3, A.4 und A.5  $R^1$ ,  $R^2$ , X, Y, W, A und B eine der in den Ansprüchen 1 bis 10 angegebenen Bedeutungen besitzen,

bei dem eine Halogenverbindung der Formel A.1



15

worin Hal Chlor, Brom oder Iod, vorzugsweise Brom oder Iod, bedeutet, mit einer Alkinverbindung der Formel A.2

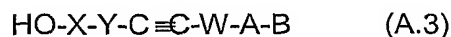


20

in Gegenwart eines geeigneten Palladium-Katalysators, einer geeigneten Base und Kupfer(I)iodid in einem geeigneten Lösungsmittel umgesetzt wird, und

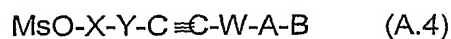
die erhaltene Verbindung der Formel A.3

25



mit Methansulfonsäurechlorid (MsCl) zum Methansulfonat-Derivat A.4 umgesetzt wird,

30



das mit einem Amin der Formel  $H-NR^1R^2$  zu dem Endprodukt A.5 weiter umgesetzt wird.

35

## 26. Verfahren zur Herstellung von Alkin-Verbindungen der Formel B.5

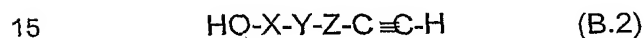


5 wobei in den Formeln B.1, B.2, B.3, B.4 und B.5  $R^1$ ,  $R^2$ , X, Y, Z, A und B eine der in den Ansprüchen 1 bis 10 angegebenen Bedeutungen besitzen,

bei dem eine Halogenverbindung der Formel B.1

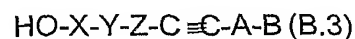


worin Hal Chlor, Brom oder Iod, vorzugsweise Brom oder Iod, bedeutet, mit einer Alkinverbindung der Formel B.2

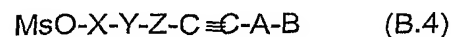


in Gegenwart eines geeigneten Palladium-Katalysators, einer geeigneten Base und Kupfer(I)iodid in einem geeigneten Lösungsmittel umgesetzt wird, und

20 die erhaltene Verbindung der Formel B.3

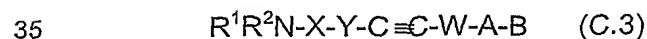


25 mit Methansulfonsäurechlorid (MsCl) zum Methansulfonat-Derivat B.4 umgesetzt wird,



30 das mit einem Amin der Formel  $H-NR^1R^2$  zu dem Endprodukt B.5 weiter umgesetzt wird.

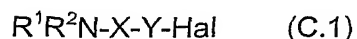
## 27. Verfahren zur Herstellung von Alkin-Verbindungen der Formel C.3



- 177 -

wobei in den Formeln C.1, C.2 und C.3  $R^1$ ,  $R^2$ , X, Y, W, A und B eine der in den Ansprüchen 1 bis 10 angegebenen Bedeutungen besitzen,

bei dem eine Halogenverbindung der Formel C.1

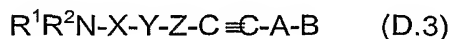


worin Hal Chlor, Brom oder Iod, vorzugsweise Brom oder Iod, bedeutet, mit einer Alkinverbindung der Formel C.2



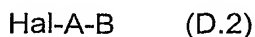
in Gegenwart eines geeigneten Palladium-Katalysators, einer geeigneten Base und Kupfer(I)iodid in einem geeigneten Lösungsmittel zu dem Endprodukt C.3 weiter umgesetzt wird.

28. Verfahren zur Herstellung von Alkin-Verbindungen der Formel D.3

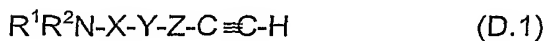


wobei in den Formeln D.1, D.2 und D.3  $R^1$ ,  $R^2$ , X, Y, Z, A und B eine der in den Ansprüchen 1 bis 10 angegebenen Bedeutungen besitzen,

bei dem eine Halogenverbindung der Formel D.2



worin Hal Chlor, Brom oder Iod, vorzugsweise Brom oder Iod, bedeutet, mit einer Alkinverbindung der Formel D.1



in Gegenwart eines geeigneten Palladium-Katalysators, einer geeigneten Base und Kupfer(I)iodid in einem geeigneten Lösungsmittel zu dem Endprodukt D.3 umgesetzt wird.